



**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

 Anmeldenummer: **86102971.8**

 Anmeldetag: **06.03.86**

 Int. Cl.<sup>4</sup>: **C07D 205/08** , C07F 7/18 ,  
 C07F 9/65 , C07D 403/12 ,  
 C07D 487/04 ,  
 //C07C119/00,C07C154/00,(C0-  
 7D487/04,209:00,205:00)

 Priorität: **19.03.85 DE 3509769**

 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**01.10.86 Patentblatt 86/40**

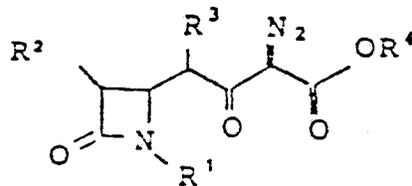
 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE**

 Anmelder: **BAYER AG**  
**Konzernverwaltung RP Patentabteilung**  
**D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)**

 Erfinder: **Häbich, Dieter, Dr.**  
**Krummacherstrasse 82**  
**D-5600 Wuppertal 1(DE)**  
 Erfinder: **Hartwig, Wolfgang, Dr.**  
**Pahlkestrasse 3**  
**D-5600 Wuppertal 1(DE)**

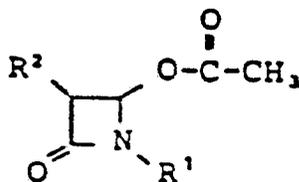
 **Verfahren zur Herstellung von Carbapenemzwischenprodukten.**

 4-[3-Carboxy-3-diazo-2-oxo-propylazetidin-2-one der all-      gemeinen Formel I



( I ) ,

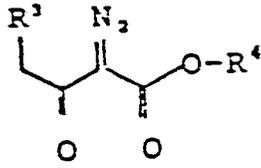
sind wichtige Zwischenprodukte zur Synthese von Carbapenemantibiotika. Sie werden durch Umsetzung von 4-Acetoxy-2-azetidinone der allgemeinen Formel II



( II ) ,

**EP 0 195 963 A1**

mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



(III),

in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base und eines Silylierungsmittels in einem Eintopfverfahren hergestellt.

## Verfahren zur Herstellung von Carbapenemzwischenprodukten

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von teilweise bekannten 4-[3-Carboxy-3-diazo-2-oxopropyl]-azetidin-2-onen, die wichtige Zwischenprodukte zur Synthese von Carbapenemantibiotika sind.

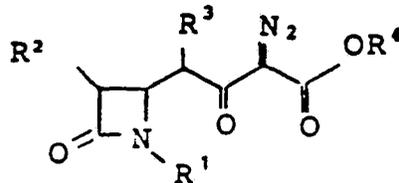
Es ist bekannt, daß 4-Acetoxyazetidinone mit Trimethylsilylenolethern in Gegenwart von Lewissäuren zu den entsprechenden C-C verknüpften 4-[3-Carboxy-3-diazo-2-oxopropyl]azetidin-2-onen reagieren (vgl. EP 78026; J.D. Buynak et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 948). Hierbei ist jeweils die separate und sehr aufwendige Herstellung der verwendeten Trimethylsilylenolether notwendig. Da bei deren Herstellung bisher metallorganische Basen wie n-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt wurden, sind diese Herstellungsmethoden mit der wichtigsten und am häufigsten verwendeten Carbapenemesterschutzgruppe, dem 4-Nitrobenzylester, nicht vereinbar. Außerdem wurden bei der Verknüpfung von Diazoenolethern bisher als Lewis-Säuren lediglich Zink-(II)-halogenide eingesetzt. Solche heterogene Reaktionen erfor-

dem zum Teil erhöhte Reaktionstemperaturen sowie lange Reaktionszeiten (vgl. EP 78 026; J.D. Buynak, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 984; P.J. Reider et al., Tetrahedron Lett. 1982, 379), was sich bekanntlich wegen der Empfindlichkeit der Produkte sehr nachteilig auswirken kann.

Außerdem ist bekannt, daß das Gelingen der Reaktion in den meisten Fällen den vorherigen und separaten Einbau einer N-Schutzgruppe erforderlich macht (vgl. M. Shiozaki et al., J. Org. Chem. 39, 2399 (1983); M. Shiozaki et al., Tetrahedron 40, 1795 (1984) und Tetrahedron Lett. 1984, 2793; A.G.M. Barret J. Org. Chem. 49, 1679 (1984)).

Weiterhin ist bekannt, daß die direkte Umsetzung von 4-Acetoxyazetidinonen mit Lithiumenolaten schlechte Ausbeuten liefert und ebenfalls nur mit gegen Metallorganica unempfindlichen Estern durchführbar ist (vgl. T. Kametani et al., Heterocycles 14, 1967 (1980); T. Kametani et al., J. Chem. Soc., Perkin I 1981, 2228).

Es wurde nun gefunden, daß man 4-[3-Carboxy-3-diazo-2-oxo-propyl]-azetidin-2-one der allgemeinen Formel I



( I ) ,

in welcher

R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe steht,

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl,

-für Cyano, Azido, Halogen, oder

-für NHR<sup>1</sup> steht, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>3</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl,

-für Halogen, Cyano, Cyanato, Azido, Nitro oder =N-Phenyl,

-für -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

-für -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-COR<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>-CR<sup>5</sup>(=NR<sup>6</sup>), -NR<sup>6</sup>-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CS-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=NR<sup>5</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, oder

-für OR<sup>5</sup>, -OCOR<sup>5</sup>, -OCO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -OPO(OR<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>, oder

-für -SR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> wobei n=1 oder 2 ist, -SCOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SCN, -SCONHR<sup>5</sup>, oder

-für -PX(OR<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>, PX(NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, PX(OR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> wobei jeweils

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> -gleich oder verschieden sind und

-für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl steht, oder

- gegebenenfalls für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht,

R<sup>7</sup> -die gleiche Bedeutung hat wie R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

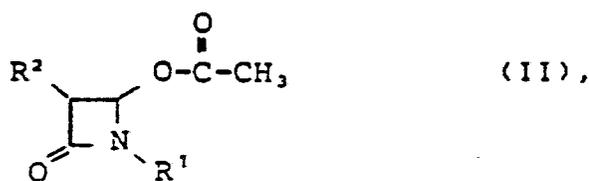
und

X -für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

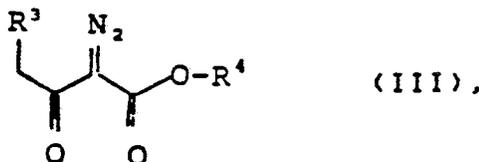
R<sup>4</sup> -für eine Carboxyschutzgruppe oder für einen in vivo spaltbaren Esterrest steht,

dadurch erhält, daß man 4-Acetoxy-2-azetidinone der allgemeinen Formel II



10

in welcher R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



in welcher R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base und eines Silylierungsmittels in einem Eintopfverfahren umgesetzt.

Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, daß man die Verbindung der Formel I nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in guten Ausbeuten erhält. Aufgrund des Standes der Technik war nicht zu erwarten, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel I durch das erfindungsgemäße Eintopfverfahren in homogener Lösung herstellen kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat außer einfacher Durchführung und milden Bedingungen den Vorteil, daß die aufwendige separate Herstellung der hydrolyseempfindlichen Vorstufen entfällt. Außerdem erlaubt das neue Verfahren auch die Verwendung der wichtigen Nitrobenzyl-Schutzgruppen. Das eingesetzte Silylierungsmittel wirkt gleichzeitig als Katalysator, was den Einsatz von weiteren Lewissäuren

unnötig macht. Weiterhin ist das Verfahren auch anwendbar zur Herstellung von solchen Verbindungen I, in denen der Rest R<sup>2</sup> ein über ein Heteroatom gebundener Substituent ist (z.B. -OCH<sub>3</sub>).

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Azetidinone sind durch die Formel (I) allgemein definiert. In dieser Formel stehen vorzugsweise

R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe,

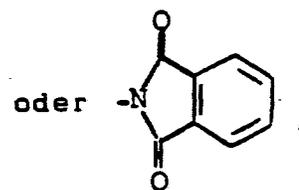
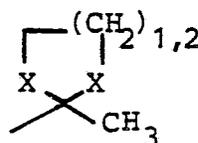
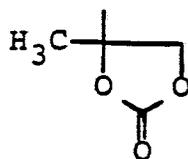
R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

-für Fluor, Chlor, Brom oder Azido,

-für Phenyl,

-für NHR<sup>1</sup>, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

-für einen Rest der Formel



wobei X Schwefel oder Sauerstoff bedeutet oder

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor oder die Gruppe OR<sup>a</sup>, wobei

R<sup>a</sup> -für Wasserstoff,

-für Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Triphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl,

-für Benzyl, Benzoyloxycarbonyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbo-

nyl, oder

-für Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2,(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, oder Benzoyl steht,

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls durch Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Methylthio, Trifluormethyl oder durch (gegebenenfalls geschütztes) Hydroxy substituiertes Phenyl,

-für Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Cyanato oder Azido,

-für gegebenenfalls durch Methyl, Amino(gegebenenfalls geschützt), Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiertes Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Piperazinyl oder Pyrimidyl,

-für S-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl die Bedeutung von gegebenenfalls durch Methyl, Amino, Hydroxy oder Acetylamino substituiertes Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrimidyl hat,

-für  $-\text{COR}^5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{CONHR}^5$ , Amidino,

-für  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , Ureido, Guanidino,

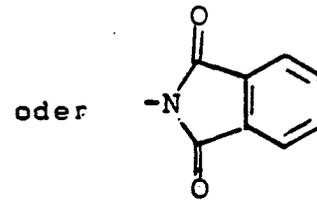
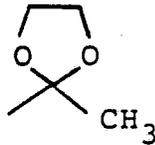
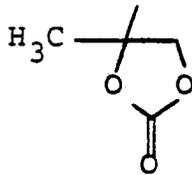
-für  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{OCOR}^5$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$ ,

-für  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$  mit  $n = 1, 2$ ,  $-\text{SCOR}^5$ ,  $-\text{SCONHR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^5$ ,  $-\text{SCN}$  oder

-für  $-\text{PO}(\text{OR}^5)_2$ ,  $-\text{PO}(\text{NR}^5\text{R}^6)_2$ ,

wobei jeweils

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  -gleich oder verschieden sind und



oder durch  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{CONHR}^5$ , Cyano, Amidino,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ , Guanidino, Azido,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{OCOR}^5$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{SCOR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^5$ ,  $-\text{PO}(\text{OR}^5)_2$ ,  $-\text{PO}(\text{NR}^5\text{R}^6)_2$ , wobei  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , die oben angegebene Bedeutung haben,

und

$\text{R}^4$  -für eine Carboxyschutzgruppe oder für einen in vivo spaltbaren Esterrest.

Das erfindungsgemäße Eintopfverfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I faßt mehrere einzelne Reaktionsschritte zusammen.

-für Wasserstoff.

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl oder ein oder mehrere Fluor substituiert ist,

- für gegebenenfalls durch Nitro oder Methoxy substituiertes Phenyl,

-für Furyl, Thienyl oder Pyridyl, oder

-für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht,

$\text{R}^7$  -die gleiche Bedeutung hat wie  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ , jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

oder

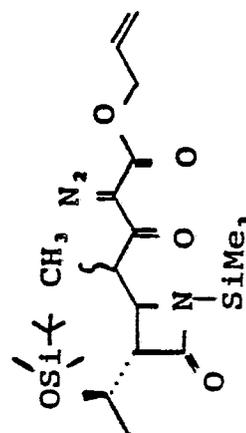
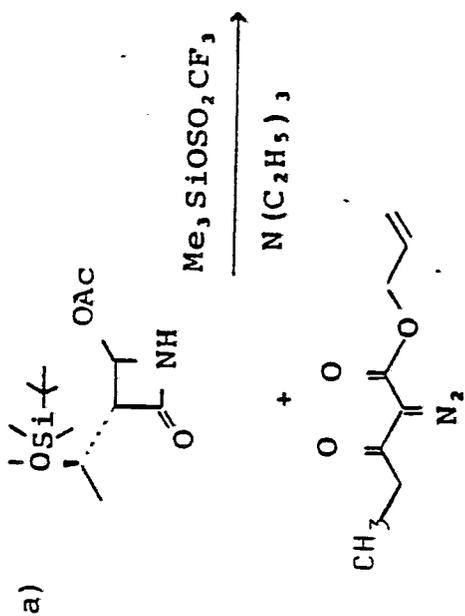
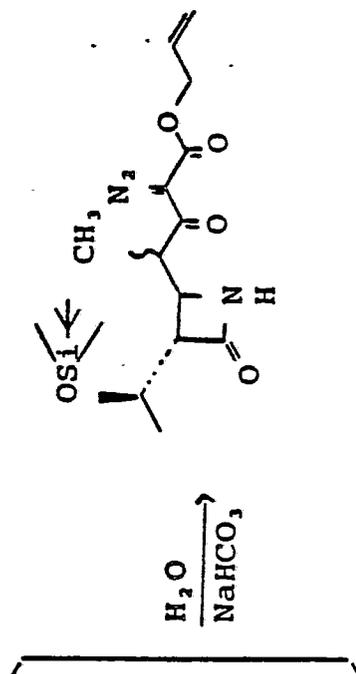
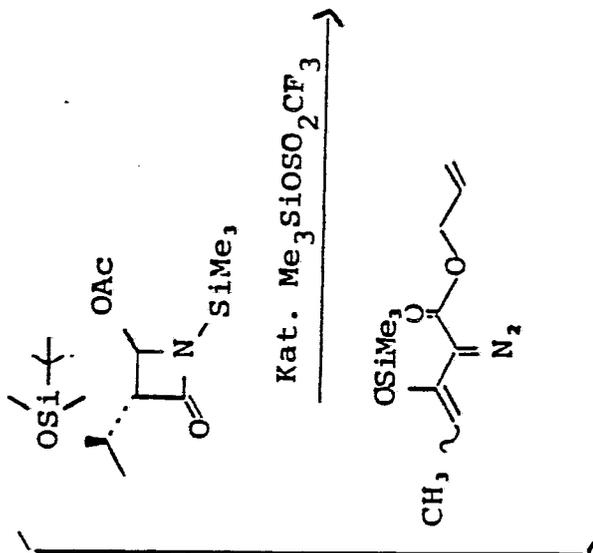
-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, Fluor, Chlor, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl oder einen Rest der Formel

Verwendet man als Ausgangsprodukte

a) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[1(R)-1-tert.butylidimethylsilyloxyethyl]azetidin-2-on ( $\text{R}^1$  in II = H) und Allyl-2-diazo-3-oxo-pentanoat oder

b) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[1(R)-1-tert.butylidimethylsilyloxyethyl]-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-on ( $\text{R}^1$  in II  $\neq$  H) und 4-Nitrobenzyl-2-diazo-3-oxo-butanoat.

so läßt sich der Reaktionsablauf durch folgende Schemata verdeutlichen:



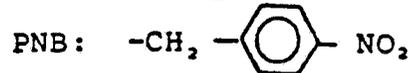
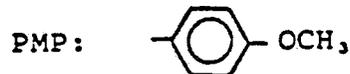
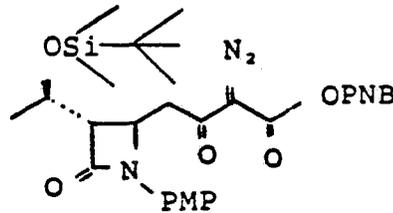
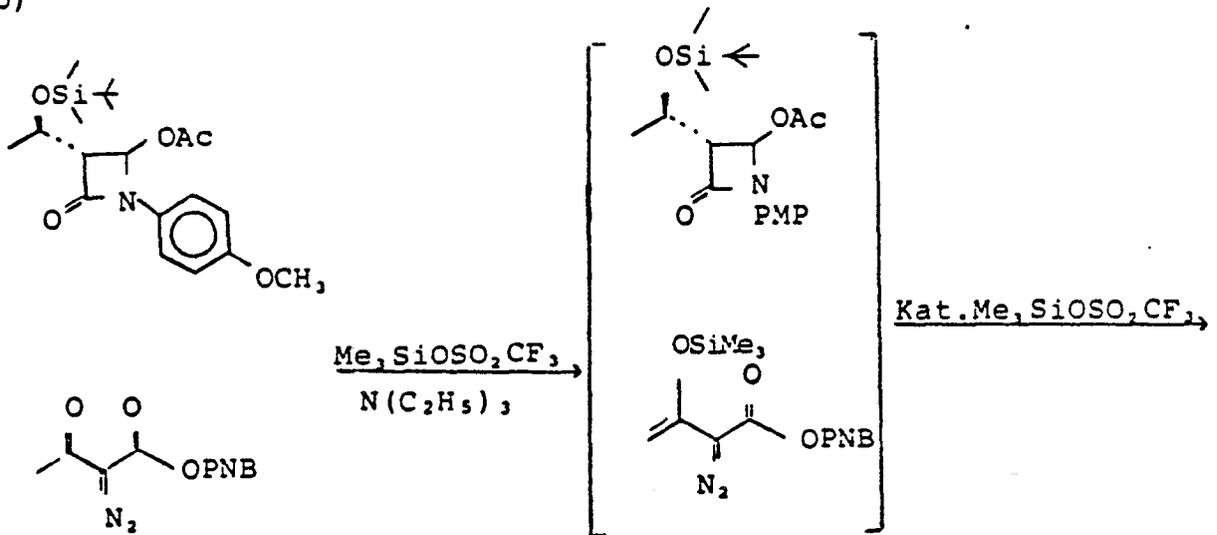
55

60

65

6

b)



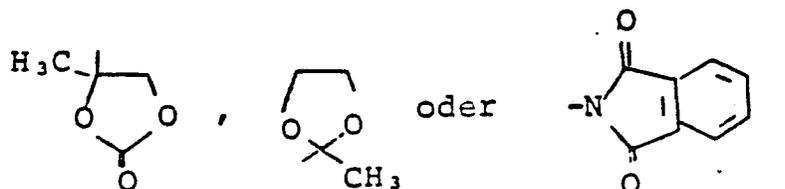
In den Verbindungen der allgemeinen Formel I, II bzw. III stehen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  in der Bedeutung von gegebenenfalls substituiertem Alkyl für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl bis zu 10 C-Atomen, bevorzugt bis 6 C-Atomen. Als Substituenten kommen hierbei in Frage:

a) Phenyl, das wiederum mehrfach, bevorzugt bis zu zweifach substituiert sein kann durch Methyl, Methoxy, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Cyano, jeweils gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, Mercapto oder Amino, Dimethylamino, Carbamoyl, Amidino,

45 Sulfo, Sulfamoyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom,

50 b) gesättigtes oder ungesättigtes 5-6-gliedriges, gegebenenfalls aneinander anelliertes Heterocyclyl mit 1-4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe O,S oder N, bevorzugt Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalyl, Chinazolyl,

55 Purinyl, Pteridinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, oder ein Rest der Formel



wobei die Heterocyclus wiederum die gleichen Substituenten tragen können wie für Phenyl bereits angegeben,

c) Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor, Brom

d)  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CN}$ ,

e)  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^9)(\text{COR}^{10})$ ,  $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}-\text{CR}^9(=\text{NR}^{10})$ ,  $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{N}_3$ ,

f)  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{OCOR}^9$ ,  $-\text{OCO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OSO}_3\text{R}^9$ ,  $-\text{OPO}(\text{OR}^9)\text{OR}^{10}$ ,

g)  $-\text{SR}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$  wobei  $n = 1$  oder  $2$  ist,  $-\text{SCOR}^{11}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , oder

h)  $-\text{PX}(\text{OR}^9)\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{PX}(\text{NR}^9\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{PX}(\text{OR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , wobei jeweils

$\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  -gleich oder verschieden sind und

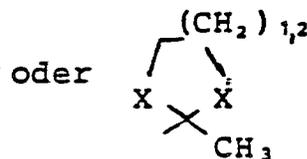
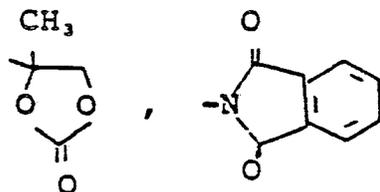
-für Wasserstoff,

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl bis  $\text{C}_{10}$ , bevorzugt bis  $\text{C}_6$

steht,

-für Phenyl oder Benzyl,

-für Heterocyclid oder Heterocyclidmethyl steht, wobei Heterocyclid die unter b) angegebene Bedeutung hat, oder



wobei als Substituenten von Heterocyclid die für Aryl bereits angegebenen stehen und X für Schwefel oder Sauerstoff steht.

In  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  steht Halogen bevorzugt für Fluor, Chlor oder Brom.

Wenn  $\text{R}^1$  eine Aminoschutzgruppe ist, dann bevorzugt eine, die in der  $\beta$ -Lactam-Chemie üblich ist. Besonders bevorzugt zu nennen sind z.B. Vinyl, Allyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Benzyl, Benzoyloxycarbonyl, 2-Nitro-bzw. 4-Nitro-benzyl, 2-Nitro-bzw. 4-Nitro-benzoyloxycarbonyl, 4-Methoxyphenyl, Formyl, Benzoyl, Acetyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl, Methyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Trimethyl-, Triethyl- bzw. Triphenylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxymethylphenoxyphenyl, Bis(4-Methoxyphenyl)methyl, tert.-Butoxycarbonylmethyl, Allyloxycarbonylmethyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl oder Tetrahydropyranyl.

Die gleiche Bedeutung haben auch die Begriffe Aminoschutzgruppe bzw. Hydroxy- bzw. Mercaptoschutzgruppe in den Resten  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^5-\text{R}^{11}$ .

-gegebenenfalls für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht,

$\text{R}^{11}$  -die gleiche Bedeutung hat wie  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ , jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

und

X -für Sauerstoff oder Schwefel steht.

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  in der Bedeutung von gegebenenfalls substituiertem Aryl steht vorzugsweise für Phenyl, welches durch  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl (bevorzugt Methyl, Ethyl),  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkoxy - (bevorzugt Methoxy),  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkylthio (bevorzugt Methylthio), Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Trifluormethylthio, Halogen - (bevorzugt Fluor, Chlor, Brom), Cyano, Nitro, Azido, Dimethylamino, Amino, Hydroxy, Mercapto (jeweils ggf. geschütztes), Sulfo, Sulfonyl, Acetoxy oder Carbamoyl vorzugsweise einfach oder doppelt, gegebenenfalls auch dreifach substituiert sein kann.

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  in der Bedeutung von gegebenenfalls substituiertem Heterocyclid steht bevorzugt für gesättigtes oder ungesättigtes, 5-6-gliedriges, gegebenenfalls aneinander anelliertes Heterocyclid mit 1-4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe O, S, N, besonders bevorzugt für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, Pteridinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl oder für einen Rest der Formel

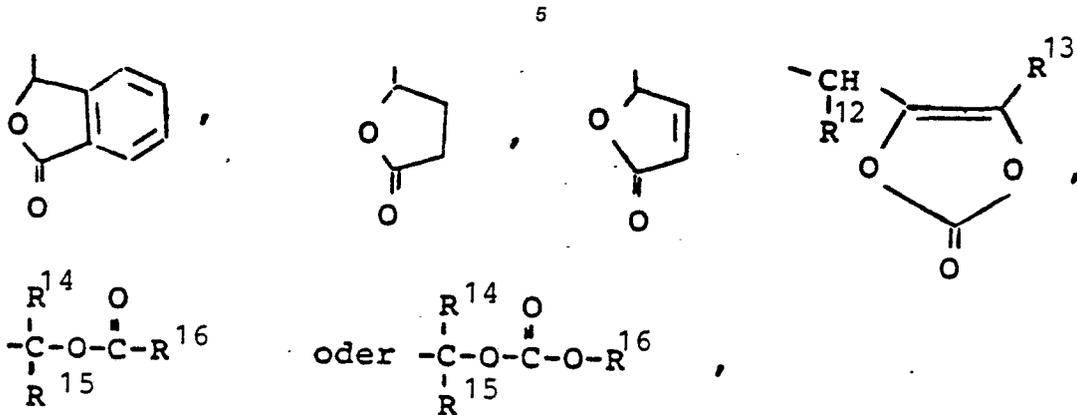
$\text{R}^4$  sowie  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  in der Bedeutung von Carboxyschutzgruppe steht für die in der  $\beta$ -Lactam-Chemie üblichen Schutzgruppen. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Gruppen zu nennen wie Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Decyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Cyanoethyl, Di- bzw. Triphenylmethyl, Acetoxymethyl, Allyl, Benzyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, Trimethylsilylethyl, Dimethyl-tert.-butylsilylethyl, Trimethylsilyl, Dimethyl-tert.-butylsilyl, Acetonyl, 1-Phenoxyethyl oder 2-Methyl-2-propenyl.

Die gleiche Bedeutung hat der Begriff Carboxyschutzgruppe in den Resten  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$ .

Steht  $\text{R}^4$  für einen in vivo leicht spaltbaren Esterrest, so sind hiermit pharmazeutisch verträgliche Esterreste gemeint, die in vivo leicht zu freien Carboxylgruppen ( $\text{R}^4 = \text{H}$ ) hydrolysiert werden.

Solche Esterreste  $\text{R}^4$  sind auf dem Penicillingebiet gut bekannt. In den meisten Fällen verbessern sie die Absorptionseigenschaften der  $\beta$ -Lactamverbindung. Außerdem sollte  $\text{R}^4$  von solcher Art sein, daß er einer Verbindung der Formel (I) pharmazeutisch annehmbare Eigenschaften verleiht und bei Spaltung in vivo

pharmazeutisch annehmbare Fragmente freisetzt. Beispiele für solche Gruppen R<sup>4</sup> finden sich in der DE-OS 2 517 316. Bevorzugte Estergruppen R<sup>4</sup> sind die der folgenden Formeln



worin

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> -gleich oder verschieden sind und

-für Wasserstoff,

-für Phenyl oder

-für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, bevorzugt Methyl steht.

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> -gleich oder verschieden sind und

-für Wasserstoff oder

-für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, stehen und

R<sup>16</sup> -für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht.

Einige Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bereits bekannt, wurden jedoch nach anderen Verfahren hergestellt [vgl. Europäische Patentanmeldung 78 026; J.O. Buynak et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 948; US Patente 4 444 685 und 4 400 323; D.H. Shih et al., Heterocycles 21, 29 (1984)].

Neu und daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, in welcher

25 R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe steht.

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

30

-für Halogen,

-für Azido oder Phenyl,

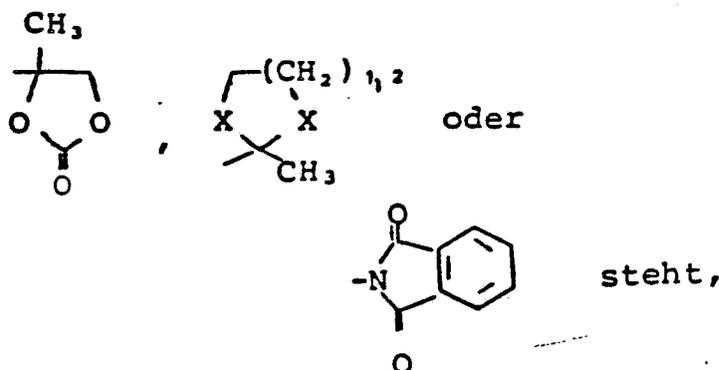
35

-für NHR<sup>1</sup> steht, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

-für einen Rest der Formel

40

45



wobei X Schwefel oder Sauerstoff bedeutet, oder

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes, oder ungesättigtes Alkyl (bis C<sub>6</sub>) steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor oder die Gruppe O-R<sup>8</sup>,

wobei

65

R<sup>8</sup> -für Wasserstoff,

-für Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, Triphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl,

9

-für Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, oder

-für Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxy methyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]-methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, oder Benzoyl steht,

$R^2$  -für gegebenenfalls durch Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Methylthio, Trifluormethyl oder (ggfs. geschütztes) Hydroxy substituiertes Aryl ( $C_6$ ,  $C_{10}$ ) steht, oder

-für Halogen, Cyano, Azido, Cyanato, Trifluormethyl, oder Nitro

-für  $-COR^{18}$ ,  $-CONR^{18}R^{19}$ ,  $-CSNR^{18}R^{19}$ , oder

oder Benzyl steht,

wobei

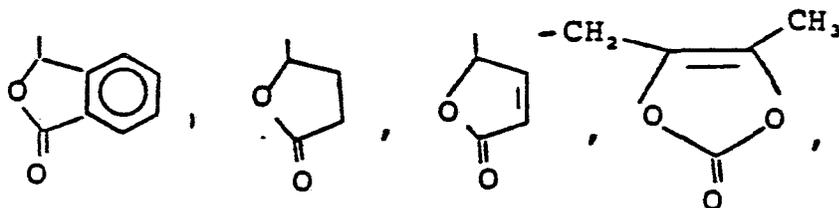
$R^{18}$ ,  $R^{19}$  -gleich oder verschieden sind und

-für Wasserstoff,

-für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis  $C_6$ ) steht,

-für Phenyl oder Benzyl, (Phenyl gegebenenfalls durch Nitro, Methyl, oder Methoxy substituiert), oder

-für eine Hydroxy-, Mercapto-oder Aminoschutzgruppe steht und



$-CH_2-OCO-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)OCOOC_2H_5$  oder  $-CH_2OCOCH_3$  steht.

Bevorzugt sind die neuen Verbindungen der Formel I, in welchen

$R^1$  -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe steht,

-für Allyloxycarbonyl oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl steht,

-für  $-NR^{18}R^{19}$ , Ureido, Guanidino, Amidino,  $-NR^{18}SO_2R^{20}$ ,

5 -für  $-OSO_2R^{20}$ ,  $-OSO_2R^{18}$  oder  $-OPO(OR^{18})OR^{18}$ ,

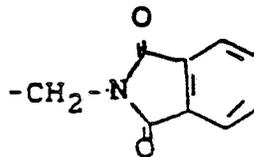
-für  $-SR^{18}$ ,  $-S(O)_nR^{20}$  mit  $n=1,2$ ,  $-SCOR^{18}$ ,  $-SCONHR^{18}$ ,  $-SO_2OR^{18}$ ,  $-SO_2NR^{18}R^{19}$ ,  $-SCN$ , oder

10 -für  $-S$ -Heterocyclyl steht, wobei Heterocyclyl die Bedeutung von gegebenenfalls durch Methyl, Amino, Hydroxy oder Acetylamino substituiertes Triazolyl, Tetrazolyl oder Thiadiazolyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrimidyl hat,

15 - für  $-PO(OR^{18})OR^{18}$  oder

-für

20



30

$R^{20}$ -für die gleiche Bedeutung wie  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  hat, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

und

35

$R^4$  -für Wasserstoff oder

-für Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Decyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Cyanoethyl, Di-bzw. Triphenylmethyl, Acetoxymethyl, Allyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, 1-Phenoxyethyl oder 2-Methyl-2-propenyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, Trimethylsilylethyl oder Dimethyl-tert. Butylsilylethyl, oder

40

45

-für einen Rest der Formel

$R^2$  -für Wasserstoff, Chlor, Brom, Azido,

60

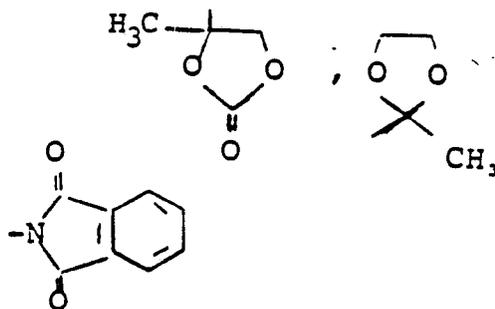
-für  $NHR^1$  steht, wobei  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

-für einen Rest der Formel

65

10

oder



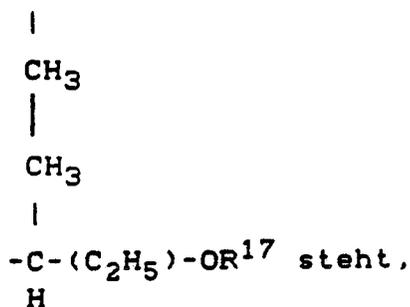
steht, oder

15

-für Methyl, Ethyl, i-Propyl, tert. Butyl, oder

-für  $-\text{CH}-\text{OR}^{17}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OR}^{17}$  oder

20



wobei

35

 $\text{R}^{17}$  -für Wasserstoff, 3,4-Dimethoxyphenyl,

-für Trimethylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl,

-für Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.-  
Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, oder

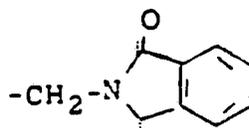
-für Formyl oder Acetyl steht,

 $\text{R}^3$  -für Phenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl,- für Chlor, Brom, Cyano, Cyanato, Azido oder  $\text{CF}_3$  steht,  
oder-für  $-\text{COR}^{18}$ ,  $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{18}$ ,

-für Allyloxycarbonyl oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl steht,

-für  $-\text{NHR}^{18}$ , Ureido, Guanidino, Amidino,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{20}$ ,-für  $-\text{OSO}_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{OPO}(\text{OR}^{19})\text{OR}^{18}$ -für  $-\text{S}-\text{R}^{18}$ ,  $-\text{SCOR}^{18}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{18}$ ,  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{SCONH}_2$  steht, oder-für  $-\text{S}-\text{Pyridyl}$ ,  $-\text{S}-\text{Pyrimidyl}$ ,  $-\text{S}-\text{Methyltetrazolyl}$ ,  $-\text{S}-\text{Thia-}$   
 $\text{diazolyl}$ , 2-Aminothiadiazolyl steht, oder

-für



60

steht,

-für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis  $\text{C}_4$ ) steht,

wobei

65

 $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$  - gleich oder verschieden sind

-für Wasserstoff oder

-für Phenyl, 4-Methylphenyl oder Benzyl oder

-für eine Hydroxy-, Mercapto- oder Aminoschutzgruppe  
steht,

11

und

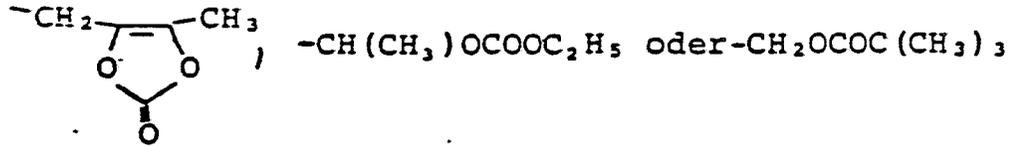
R<sup>20</sup> -die gleiche Bedeutung hat wie R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

und

R<sup>6</sup> -für Wasserstoff oder

5 -für Methyl, Ethyl, tert. Butyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Allyl, Acetyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, Benzyl oder Trimethylsilylethyl oder

-für einen Rest der Formel

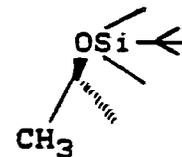


steht.

Die Begriffe Aminoschutzgruppe bzw. Hydroxy-, Mercaptoschutzgruppe haben die bereits vorne angegebene Bedeutung.

20 Neben den in den Beispielen aufgeführten Produkten sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bevorzugt:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
----------------	----------------	----------------	----------------

H		PhSO <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O-	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	"
H	"	CH <sub>3</sub> S-	"
H	"	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	"
H	"	H <sub>2</sub> NCOS-	"

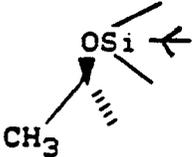
50

55

60

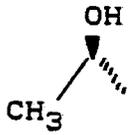
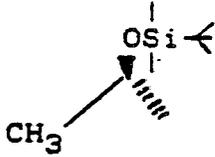
65

12

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
H	"	H <sub>2</sub> N-	"
H	"	PhCH <sub>2</sub> NH-	"
H	"	CH <sub>3</sub> CONH-	"
H	"	CHONH-	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH-	"
H	"	$\text{NH}_2 - \overset{\text{NH}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}} - \text{NH}-$	"
H	"	$\text{NH}_2 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}} - \text{NH}-$	"
H	"	CHO	"
H	"	CF <sub>3</sub> -	"
H	"	$(\text{CH}_3\text{O})_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{P}}}-$	"

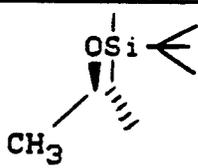
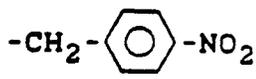
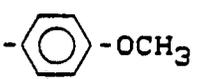
60

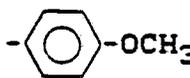
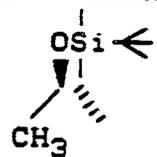
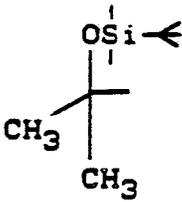
65

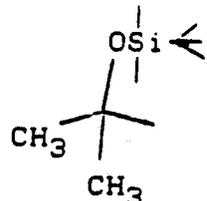
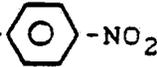
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H		COO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
H	"	Ph-	"
H	"	Cl-	"
H	"	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	CF <sub>3</sub> <sup>-</sup>	"
H		PhSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-CH <sub>2</sub> -  -NO <sub>2</sub>
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	CH <sub>3</sub> S-	"
H	"	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	H <sub>2</sub> NCOS-	"
H	"	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	"

60

65

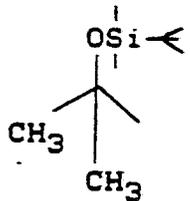
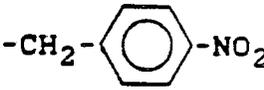
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H		H <sub>2</sub> N-	-CH <sub>2</sub> - 
H	"	PhCH <sub>2</sub> NH-	"
H	"	CH <sub>3</sub> CONH-	"
H	"	CHONH-	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH-	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	"
H	"	CHO-	"
H	"	CF <sub>3</sub> -	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}- \end{array}$	"
H	"	COO-CH <sub>2</sub> - 	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O-	"
H	"	CH <sub>3</sub> - 	"
	"	C1-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	N <sub>3</sub> -	"

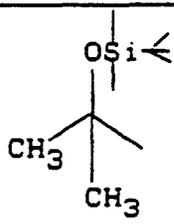
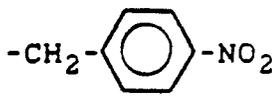
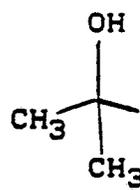
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
		CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	CHONH-	"
H		Cl-	"
H	"	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	PhSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	CH <sub>3</sub> S-	"
H	"	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	"
H	"	H <sub>2</sub> NCOS-	"
H	"	NCS-	"
H	"	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	"
H	"	H <sub>2</sub> N-	"
H	"	PhCH <sub>2</sub> NH-	"

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H		CH <sub>3</sub> CONH-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH-	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	"
H	"	CHONH-	"
H	"	CHO-	"
H	"	CF <sub>3</sub> -	"
H	"	(EtO) <sub>2</sub> P(=O)-	"
H	"	Cl-	-CH <sub>2</sub> -  -NO <sub>2</sub>
H	"	N <sub>3</sub> -	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	"
H	"	PhSO <sub>2</sub> -	"
H	"	CH <sub>3</sub> S-	"

60

65

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H		PhS-	-CH <sub>2</sub> - 
H	"	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	"
H	"	H <sub>2</sub> NCOS-	"
H	"	NCS-	"
H	"	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	"
H	"	H <sub>2</sub> N-	"
H	"	PhCH <sub>2</sub> NH-	"
H	"	CH <sub>3</sub> CONH-	"
H	"	CHONH-	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH-	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	"
H	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}- \end{array}$	"

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H		CHO-	-CH <sub>2</sub> - 
H	"	CF <sub>3</sub> -	"
H	"	(EtO) <sub>2</sub> P(=O)-	"
H		Cl	"
H	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	"
H	"	PhSO <sub>2</sub> -	"
H	"	CH <sub>3</sub> S	"

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden [vgl. Deutsche Offenlegungsschrift 19 06 401; A. Oida et al., Chem. Pharm. Bull. **29**, 2899 (1981), M. Shiozaki et al., Tetrahedron **39**, 2399 (1983); M. Shiozaki et al., Tetrahedron **40**, 1795 (1984), W.J. Leanza et al., Tetrahedron **39**, 2505 (1983), T. Kametani et al., J. Chem. Soc. Perkin I **1981**, 2228; J.L. Roberts et al., Synthetic Communications **13**, 797 (1983)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden [vgl. S. Julia et al., Compt. Rend. Acad. Sci., Paris, Section C **246**, 1890 (1967), Europäische Patentanmeldungsschrift 78 026, EP 52 299, R.M. Kellogg et al., J.C.S. Chem. Comm. (1977)932].

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten Lösungsmittel in Frage. Dazu gehören vorzugsweise Ether wie Dimethoxyethan, Diglyme, Triglyme, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether oder tert. Butylmethylether, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,1,2-Trichlorethan, Dichlorethan oder Trichlorethylen, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Essigsäureethylester. Toluol oder Cyclohexan.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen von -30°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Als Basen eignen sich alle tertiären Amine, Bevorzugt zu nennen sind Triethyl-, Tripropyl- oder Tributylamin, Ethyldiisopropylamin, Pyridin, Picolin, Lutidin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo [5,4,0]undec-5-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]-non-3-en (DBN).

Als Silylierungsmittel bzw. Katalysatoren kommen alle Silylierungsmittel in Betracht, die gleichzeitig als Lewis-Säuren wirken können. Hierzu gehören vorzugsweise Trialkylsilylperfluoralkansulfonate, Trialkylsilylalkansulfonate, Trialkylsilylarylsulfonate, Trialkylsilylperfluoralkanoate, Trialkylsilylalkanoate, Trialkylsilylhalogenide, Trialkylsilylperchlorate, Trialkylsilyldifluorophosphate, Trialkylsilyldichlorophosphate, Trialkylsilylfluorosulfonate, N,O-Bis(trialkylsilyl)-acetamide, Trialkylsilylcyanide. Besonders geeignet sind Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, Trimethylsilylnonafluorobutansulfonat, Trimethylsilyltrifluoracetat, Trimethylsilylperchlorat, Trimethylsilylbromid, Trimethylsilyldifluorophosphat, Trimethylsilylfluorsulfonat, N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid.

Für die Durchführung des Verfahrens ist es notwendig zunächst

a) pro Äquivalent der Verbindung III 0,1-1. bevorzugt 0,5-1 Äquivalent der Verbindung II,

b) pro Äquivalent der Verbindung III 1-2. bevorzugt 1-1,5 Äquivalent Silylierungsmittel,

c) pro Äquivalent Silylierungsmittel. 1,01-3. bevorzugt 1,05-2 Äquivalent Base (Amin)

einzusetzen und nach 0,1-24 h, bevorzugt 0,1-12 h soviel weiteres Silylierungsmittel zuzugeben; daß dann das Silylierungsmittel in einem geringen Überschuß, bevorzugt in einem katalytischen Überschuß über die Base (Amin) vorhanden ist.

Bei der Durchführung des Verfahrens sind außer den oben angegebenen Mengenverhältnissen an Silylierungsmittel und Base (Amin) für jede freie, d.h. zu schützende Hydroxy-, Mercapto- bzw. Aminogruppe in den Verbindungen II und III jeweils ein zusätzliches Äquivalent Silylierungsmittel und Base (Amin) einzusetzen (z.B. wenn R' = H).

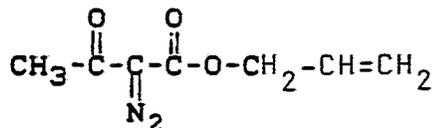
Die Umsetzungsgeschwindigkeit ist weitgehend von der Menge des verwendeten Katalysators d.h. des Silylierungsmittelüberschusses abhängig. Die Umsetzung erfolgt innerhalb 0,1 bis 48 h, vorzugsweise von 0,1 bis 24 h.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese wirksamer Antibiotika [vgl. u.a. D.H. Shih et al., *Heterocycles* **21**, 29 (1984)].

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Beschreibung der Erfindung, ohne diese zu beschränken.

A) Beispiele zur Herstellung von Verbindungen der Formel III:

Herstellungsbeispiel 1



Allyl-2-diazo-3-oxo-butanoat

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 28,43 g (0,2 mol) Acetessigsäureallylester und 43,39 g (0,22 mol -1,1 equiv.) p-Toluolsulfonylazid in 400 ml wasserfreiem Acetonitril wurde tropfenweise mit 55,4 ml (0,4 mol -2 equiv.) Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde 3,5 h bei 0°C

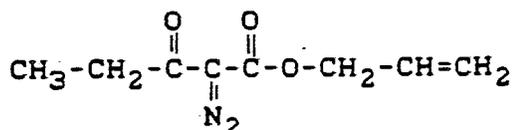
gerührt, mit 50 g Kieselgur versetzt, im Vakuum eingedampft und an 400 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 96:4) chromatographiert. Man erhielt 31,9 g (95 %) der Titelverbindung als hellgelbes Öl, Rf: 0,36 (Toluol:Ethylacetat 9:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2141 (N<sub>2</sub>), 1714 (C=O), 1651 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,76 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,9-6,1 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (168,2) Ber.: C 50,00 H 4,80 N 16,66  
Gef.: C 49,9 H 4,8 N 16,6

Herstellungsbeispiel 2



Allyl-2-diazo-3-oxo-pentanoat

a.) In Analogie zu der von L. Weiler et al., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1082 (1974) beschriebenen Methode erhielt man aus 28,43 g (0,2 mol) Allyl-3-oxo-butanoat und 15 ml (0,24 mol -1,2 equiv.) Methyljodid und Chromatographie des Rohprodukts an 700 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 95:5) und anschließende Destillation 8,3 g (27 %) Allyl-3-oxo-penta-

noat als farblose Flüssigkeit, Siedepunkt 84°C/14 mm Hg, Rf: 0,34 (Toluol: Ethylacetat 9:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1741 (C=O), 1714 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (t, J=8 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,60 (q, J=8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,2-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,8-6,0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (156,2) Ber.: C 61,52 H 7,74  
Gef.: C 61,4 H 7,8

b.) Wie für Herstellungsverfahren 1 beschrieben erhielt man aus 8,3 g (53,1 mmol) Allyl-3-oxo-pentanoat und Chromatographie des Rohproduktes an 130 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 96:4) 9,34 g (97 %) der Titelverbindung als hellgelbes Öl, Rf: 0,5 (Toluol:Ethylacetat 9:1)

5

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (t, J=8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,89 (q, J=8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH), 5,3-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,9-6,1 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

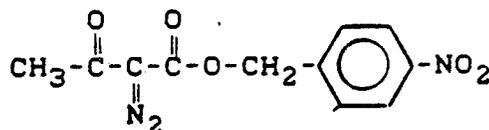
IR (CHCl<sub>3</sub>) 2137 (N<sub>2</sub>), 1712 (C=O), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (182,2) Ber.: C 52,74 H 5,53 N 15,38**

**Gef.: C 52,1 H 5,5 N 14,8**

15

Herstellungsbeispiel 3



25

#### 4-Nitrobenzyl-2-diazo-3-oxo-butanoat

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 33,18g (0,14 mol) Acetessigsäure-4-nitrobenzylester und 30,40 g (0,15 mol) p-Toluolsulfonylazid in 280 ml wasserfreiem Acetonitril wurde tropfenweise mit 35,0 ml (0,25 mol -1,8 equiv.) Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt, dann wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Hochvakuum getrock-

30

net. Man erhielt 20,3 g (55 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle, Schmelzpunkt 132°C. Durch Chromatographie der Filtratlösung an 400 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 9:1) wurden weitere 6,3 g (17 %) der Titelverbindung erhalten, Rf: 0,35 (Toluol:Ethylacetat 9:1).

35

IR (KBr) 2144 (N<sub>2</sub>), 1709 (C=O), 1662 (C=O), 1514 (NO<sub>2</sub> asym.), 1343 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> sym.).

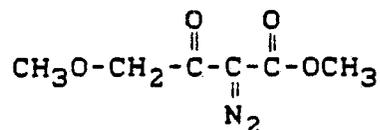
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,44 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7,72 (d, J=9 Hz, 2H, H<sub>arom.</sub>), 8,28 (d, J=9 Hz, 2H, H<sub>arom.</sub>).

**C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (263,2) Ber.: C 50,20 H 3,45 N 15,96**

**Gef.: C 50,2 H 3,4 N 15,9**

#### Herstellungsbeispiel 4

45



#### Methyl-2-diazo-4-methoxy-3-oxo-butanoat

Wie für Herstellungsbeispiel 1 beschrieben erhielt man aus 2,92 g (20 mmol) 4-Methoxyacetessigsäuremethylester und Chromatographie des Rohproduktes an 900 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 3:1) 3,05 g (89 %) der Titelverbindung als hellgelbes Öl, Rf: 0,35 (Toluol:Ethylacetat 3:1).

55

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2138 (N<sub>2</sub>), 1711 (C=O), 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O).

60

<sup>1</sup>H-NMR 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,48 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

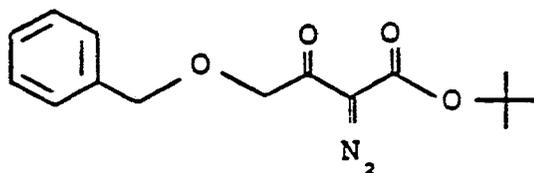
65

21

$C_6H_8N_2O_4$  (172,1) Ber.: C 41,86 H 4,68 N 16,27  
 Gef.: C 42,1 H 4,7 N 16,6

## Herstellungsbeispiel 5

10



20

## tert.-Butyl-4-benzyloxy-2-diazo-3-oxo-butanoat

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,29 g (20 mmol) 4-Benzyloxyacetessigsäure-tert.-butylester und 4,34 g (22 mmol) p-Toluolsulfonsäureazid in 40 ml wasserfreiem Acetonitril wurde tropfenweise mit 5,54 ml (40 mmol -2 equiv.) Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde 30 min. bei 0°C

25

gerührt, mit 8 g Kieselgur versetzt, im Vakuum eingedampft und an 100 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 95:5) chromatographiert. Man erhielt 3,98 g (69 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle, Schmelzpunkt: 68°C, Rf: 0,31 - (Toluol:Ethylacetat 95:5).

30

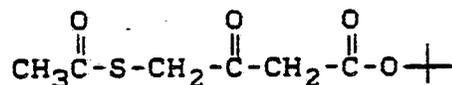
IR (KBr) 2144  $N_2$ , 1700, 1673  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,51 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 4,59 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4,67 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7,3-7,5 (m, 5H, Ph).

$C_{15}H_{18}N_2O_4$  (290,3) Ber.: C 62,06 H 6,23 N 9,65  
 Gef.: C 62,1 H 6,2 N 9,6

## Herstellungsbeispiel 6

45



## 4-Acetylthioacetessigsäure-tert.-butylester

Zu einer auf 0°C gekühlte Lösung von 3,85 g (20,0 mmol) 4-Chloracetessigsäure-tert.-butylester in 40 ml wasserfreiem Acetonitril gab man 2,40 g (21,0 mmol) trockenes Kaliumthioacetat und rührte 30 min. bei dieser Temperatur. Danach goß man die Mischung in ein Gemisch aus NaCl-Lösung und Ethylacetat, trennte die organische Phase ab, extrahierte mit 2 x 30 ml Ethylacetat, wusch mit Wasser und trocknete über  $MgSO_4$ . Nach Abdampfen des

50

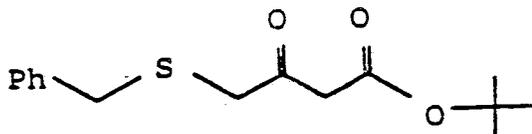
Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an 60 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 95:5) erhielt man 3,87 g (83 %) der Titelverbindung als farbloses Öl, Rf: 0,24 (Toluol:Ethylacetat 95:5).

55

IR ( $CHCl_3$ ) 1740-1710  $cm^{-1}$  (C=O).

$^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,50 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 2,42 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3,53 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3,90 (s, 2H,  $CH_2$ ).

Herstellungsbeispiel 7



## 4-Benzylthioacetessigsäure-tert.-butylester

Zu einer Suspension von 1,8 g (60 mmol) Natriumhydrid (80 % in Paraffinöl) in 50 ml wasserfreiem THF wurden bei Raumtemperatur langsam 7,04 (60 mmol) Benzylmercaptan getropft. Dann wurde 15 min. nachgerührt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gab man innerhalb von 1 h eine Lösung von 10,57 g - (55 mmol) 4-Chloracetessigsäure-tert.-butylester in 23 ml THF zu. Das Eisbad wurde entfernt, man rührte noch 1 h bei Raumtemperatur und neutralisierte die Mischung durch

Zugabe einigr Tropfen 10 %iger HCl. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, man versetzte mehrmals mit Ether, wusch die Extrakte mit Wasser und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Abdampfen des Ethers im Vakuum ergab ein Öl, welches durch Chromatographie an 800 g Kieselgel (Toluol) gereinigt wurde. Man erhielt 12,74 g (83 %) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls, Rf: 0,13 - (Toluol).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1740-1710 cm<sup>-1</sup> (C=O, β-Ketoester).

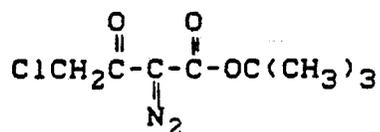
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,33 (s, 5H, Ph).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S (280,4) Ber.: C 64,3 H 7,2 S 11,4

Gef.: C 64,3 H 7,2 S 11,3

20

## Herstellungsbeispiel 8



30

## tert.-Butyl-4-chloro-2-diazo-3-oxo-butanoat

Wie für Herstellungsbeispiel 1 beschrieben erhielt man aus 2,79 g (14,5 mmol) 4-Chloracetessigsäure-tert.-butylester und Filtration des Rohprodukts an 30 g Kieselgel - (Toluol) 2,67 g (84 %) der Titelverbindung als Kristalle, Rf: 0,29 (Toluol) Schmelzpunkt: 40-41°C.

IR (CHCl<sub>3</sub>); 2140 (N<sub>2</sub>), 1708 (C=O), 1662 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

35

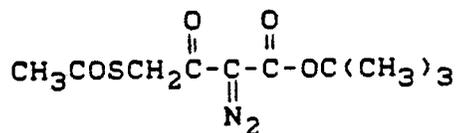
40

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl (218,6) Ber.: C 43,9 H 5,1 N 12,8

Gef.: C 44,0 H 5,1 N 13,3

## Herstellungsbeispiel 9

50



60

## tert.-Butyl-4-acetylthio-2-diazo-3-oxo-butanoat

Wie für Herstellungsbeispiel 1 beschrieben erhielt man aus 6,97 g (30,0 mmol) 4-Acetylthioacetessigsäure-tert.-butylester nach Chromatographie des Rohprodukts an 280 g Kieselgel 3,48 g (45 %) der Titelverbindung als Öl, Rf: 0,34 (Toluol:Ethylacetat 95:5).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2140 (N<sub>2</sub>), 1705 (C=O), 1656 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,39 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4,23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

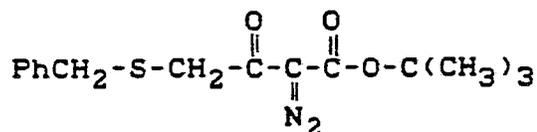
65

23

$C_{10}H_{14}N_2O_4S$  (258,3) Ber.: C 46,5 H 5,5 N 10,8  
 Gef.: C 46,5 H 5,4 N 11,3

## Herstellungsbeispiel 10

10



20

## tert. Butyl-4-benzylthio-2-diazo-3-oxo-butanoat

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2145 (N<sub>2</sub>), 1705 1635 cm<sup>-1</sup><sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  
3,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

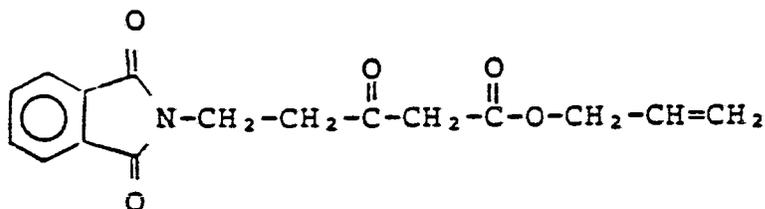
Wie für Herstellungsbeispiel 1 beschrieben erhielt man aus 4,21 g (15,0 mmol) 4-Benzylthioacetessigsäure-tert. butylester nach Chromatographie des Rohprodukts an 100 g Kieselgel (Toluol) 3,4 g (74 %) der Titelverbindung als gelbes Öl, Rf: 0,28 (Toluol).

25

30

$C_{15}H_{18}N_2O_3S$  (306,38) Ber.: C 58,80 H 5,92 S 10,46  
 Gef.: C 59,2 H 6,0 S 10,5

## Herstellungsbeispiel 11



50

## Allyl-3-oxo-5-phthalimido-pentanoat

Eine Lösung von 2,89 g (10,0 mmol) Ethyl-3-oxo-5-phthalimidopentanoat in 14 ml Allylalkohol wurde in Gegenwart katalytischer Mengen an p-Toluol-sulfonsäurehydrat 3 Tage auf 80°C erwärmt. Danach wurd das Lösungsmittel

im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 170 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als farblose Kristalle, Schmelzpunkt; 53-55°C, Rf: 0,40 (Toluol.Ethylacetat 4:1).

55

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1716 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,01 (t, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 3,54 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 4,0 (t, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,2-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,8-6,0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 7,73, 7,87 (m, je 2 H, H<sub>arom.</sub>).

60

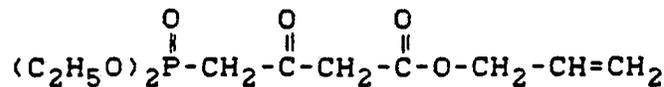
65

24

$C_{16}H_{15}NO_5$  (301,3) Ber.: C 63,78 H 5,02 N 4,64  
Gef.: C 63,8 H 5,4 N 4,3

Herstellungsbeispiel 12

10



Allyl-4-(diethylphosphinyl)-3-oxo-butanoat

Zu einer auf  $-30^\circ C$  gekühlten Suspension von 300 mg (10,0 mmol) Natriumhydrid in THF tropfte man langsam eine Lösung von Allyl-4-brom-3-oxo-butanoat (Deutsche Offenlegungsschrift 2 048 470) in 10 ml THF. Es wurde 15 min. bei  $-30^\circ C$  gerührt, dann tropfte man 0,65 ml (5,02 mmol) Diethylphosphit zu. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 30 min. bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung goß man in ein Gemisch aus Ethylacetat und gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung, extrahierte mit Ethylacetat, wusch mit gesättigter  $NaCl$ -Lösung und trocknete über  $MgSO_4$ .

20

Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an 90 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 1:4) erhielt man 705 mg (51 %) der Titelverbindung als Öl, Rf: 0,30 (Toluol:Ethylacetat 1:4).

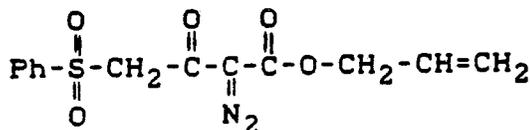
IR ( $CHCl_3$ ) 1735, 1718, 1640, 1250  $cm^{-1}$  (P=O).

25

$^1H$ -NMR 300 MHz,  $CDCl_3$   $\delta$  1,35 (t,  $J=7,5$  Hz, 6H,  $CH_2CH_3$ ), 3,26 (d,  $J=23$  Hz, 2H,  $PCH_2CO$ ), 3,71 (s, 2H,  $COCH_2CO$ ), 4,17 (q,  $J=7,5$  Hz, 4H,  $CH_2CH_2$ ), 4,66 (m,  $CH_2-CH=CH_2$ ), 5,2-5,4 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 5,8-6,0 (m, 1H,  $CH_2-CH=CH_2$ ).

30

Herstellungsbeispiel 13



Allyl-2-diazo-3-oxo-4-phenylsulfonyl-butanoat

Eine auf  $0^\circ C$  gekühlte Lösung von 1,38 g (5,0 mmol) Allyl-2-diazo-3-oxo-4-phenylthio-butanoat in 10 ml Dichlormethan wurde mit 2,59 g (15,0 mmol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde in gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung geschüttelt, mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen

45

und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. und Filtration des Rohprodukts and 30 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 9:1) erhielt man 883 mg (57 %) der Titelverbindung, Rf: 0,24 (Toluol:Ethylacetat 95:5).

IR ( $CHCl_3$ ) 2150 ( $N_2$ ), 1716, 1647, 1328 ( $SO_2$  as.), 1160  $cm^{-1}$  ( $SO_2$  sym.).

50

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,78 (d,  $J=7$  Hz, 2H,  $CH_2-CH=CH_2$ ), 4,88 (s, 2H,  $SO_2CH_2CO$ ), 5,4-5,5 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 5,9-6,1 (m, 1H,  $CH_2-CH_2=CH_2$ ), 7,55-7,75 (m, 3H, Ph), 8,02 (m, 2H, Ph).

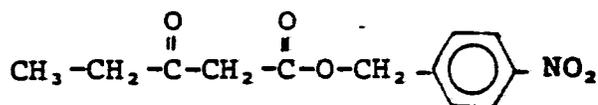
$C_{13}H_{12}N_2O_5S$  (308,3) Ber.: C 50,64 H 3,92 N 9,09 S 10,40  
Gef.: C 50,3 H 3,9 N 8,9 S 10,4

Herstellungsbeispiel 14

60

65

25



## 4-Nitrobenzyl-3-oxo-pentanoat

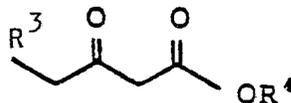
Eine Suspension von 55.3 g (0.36 mol) 4-Nitrobenzylalkohol und 56.2 g (0.39 mol) Ethyl-3-oxopentanoat in 360 ml Toluol wurde zum Sieden erhitzt.

Innerhalb von 10 h wurden ca. 300 ml Toluol abdestilliert dann wurde abgekühlt, man gab nochmals 200 ml zu und wiederholte diesen Vorgang. Nach dem Abkühlen wurde durch Kieselgur filtriert, mit Toluol nachgewaschen und die Filtratlösung i.Vak. eingedampft. Man erhielt 89 g - (98%) der Titelverbindung als Öl, Rf: 0.42 - (Toluol:Ethylacetat 4:1).

10 IR (CHCl<sub>3</sub>), 1751 (C=O), 1722 (C=O), 1524 (NO<sub>2</sub> asym.), 1351 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> sym.).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.59 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 5.29 (s, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.53 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.20 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).

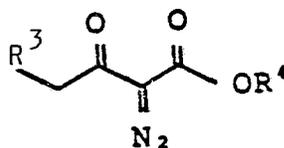
15 Analog den bereits beschriebenen Herstellungsbeispielen wurden außerdem folgende 4-substituierte Acetessigester erhalten (Herstellungsbeispiele 15 -21, Tabelle 1):



30

Aus diesen erhielt man wie für Herstellungsbeispiel 1 beschrieben durch Diazotransfer die entsprechenden Diazoverbindungen (Herstellungsbeispiele 22 -34, Tabelle 2):

35



45

50

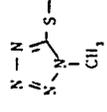
55

60

65

26

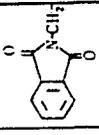
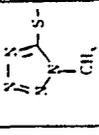
Tabelle I:

Beist. Beisp. Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	hergestellt nach Herst.beisp.	Ausb. Z	RF (Tol.:Ethylac.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm	Analyse
15	CH <sub>3</sub> COS-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	6	73	0.24 (95:5)	1724 1697	2.36 (s, 3H, CH <sub>3</sub> CO), 3.60 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 3.84 (s, 2H, CH <sub>2</sub> SCoCH <sub>3</sub> ), 4.62 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.2-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.8-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ),	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> S (216.3) Ber.: C 49.99 H 5.59 S S 14.82 Gef.: C 50.0 H 5.6 S 14.7
16		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	11	40	0.36 (95:5)	1744 1721	3.50 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 3.85 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph), 4.63 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.2-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.8-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ),	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (218.2) Ber.: C 71.54 H 6.47 Gef.: C 71.5 H 6.7
17		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	6	86	0.27 (7:3)	1738 (sh) 1719 1650	3.74 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 3.97 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.41 (s, 2H, SCH <sub>2</sub> CO), 4.76 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.25-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.8-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ),	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (256.3) Ber.: C 42.18 H 4.72 N 21.86 S 12.51 Gef.: C 42.0 H 4.7 N 21.5 H 12.5
18	N <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	12, jedoch nur 1 equiv. N.H.	43	0.34 (95:5)	2110 (N <sub>3</sub> ) 1740 (sh) 1725	3.58 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 4.15 (s, 2H, N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO), 4.69 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.5 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.1 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ),	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (183.2) Ber.: C 45.90 H 4.95 Gef.: C 45.8 H 4.9
19	COO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	11 aus Dimethylester	28 + 16	0.29 (96:4) 0.21 (96:4)	1735 1720 1655 1740 1720 1650	3.66 (s, 4H, COCH <sub>2</sub> CO), 4.64 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.25-5.3 (m, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85-6.0 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 3.64 (s, 2H, CH <sub>3</sub> ), 3.66 (s, 2H, CH <sub>3</sub> ), 3.77 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ), 4.66 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.25-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.8-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ),	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (226.2) Ber.: C 58.40 H 6.24 Gef.: C 58.4 H 6.3 C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> Ber.: C 54.27 H 5.57 Gef.: C 54.0 H 6.0

Fortsetzung Tabelle 1

Herst. beisp. No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	hergestellt nach Herst. beisp.	Ausb. %	RF (Tol.:Ethylac.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm	Analyse
20			14	98	0.31 (95:5)	-	3.54 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 3.86 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph), 5.27 (s, 2H, COOCH <sub>3</sub> ), 7.51 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.20 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	-
21			14	97	0.40 (7:3)	-	3.55 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.76 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.85 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.86 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.23 (s, 2H, CO, CH <sub>2</sub> ), 6.7-6.9 (m, 3H, Harom.), 7.50 (d, J=9 Hz, 2H, 2H, Harom.), 8.22 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	-
21 (a)	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	acc. to K.F. Zeiler Synthesis (1985) 334.	22	0.42 (9:1)	1718 1650	3.46 (q, J=11 Hz, 2H, CF, CH <sub>2</sub> ), 3.60 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 4.67 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.2-5.4 (m, 2H, -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85-6.0 (m, 1H, -CH=CH <sub>2</sub> ).	bp.: 140-150°C/ 10 mm (Kugelrohr)

Tabelle 2:

Herst. beisp. No	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausb. Z	Rf (Tol.:Etylacc.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ∫ ppm	Analyse
22	Cl	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	76	0.24 (1:0)	2147 (N <sub>2</sub> ) 1714 1666	4.64 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Cl), 4.76 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85-6.05 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (202.6) Ber.: C 41.50 H 3.48 N 13.8 Gef.: C 41.7 H 3.6 N 13.8
23	CH <sub>3</sub> COS	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	89	0.31 (95:5)	2144 (N <sub>2</sub> ) 1715 1658 1327	2.39 (s, 3H, CH <sub>3</sub> CO), 4.25 (s, 2H, CH <sub>2</sub> SCoCH <sub>3</sub> ), 4.77 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (242.3) Ber.: C 44.62 H 4.16 N 11.56 S 13.23 Gef.: C 45.0 H 4.2 N 11.5 H 13.6
24		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	88	0.21 (1:0)	2143 (N <sub>2</sub> ) 1715 1649	4.21 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> ), 4.77 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.1 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7.32 (m, 5H, Ph).	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (244.3) Ber.: C 63.93 H 4.95 N 11.47 Gef.: C 63.8 H 5.0 N 11.7
25		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	80	0.34 (9:1)	2143 (N <sub>2</sub> ) 1718 1650	3.25 (t, J=7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CO), 4.05 (t, J=7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> N), 4.70 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.8-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7.70, 7.85 (m, je 2H, arom).	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (327.3) Ber.: C 58.72 H 4.00 N 12.84 Gef.: C 58.7 H 4.0 N 12.8
26		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	97	0.23 (4:1)	2134 (N <sub>2</sub> ) 1712 1655	4.01 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.72 (s, 2H, SCH <sub>2</sub> CO), 4.79 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.35-5.45 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.1 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (282.3) Ber.: C 38.30 H 3.57 N 29.77 S 11.36 Gef.: C 38.6 H 3.7 N 29.5 S 11.2
27	S <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	34 68.4 <sup>1)</sup>	0.39 (95:5)	2135 (N <sub>2</sub> ) 2110 (N <sub>2</sub> ) 1710 1660	4.40 (s, 2H, N, CH <sub>2</sub> CO), 4.74 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85-6.0 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	

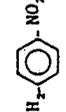
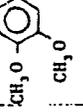
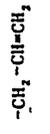
Fortsetzung Tabelle 2:

Herst. beisp. No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. %	Rf (Tol.:Ethylac.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR- (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm	Analyse
28	NCS-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	76 <sup>b)</sup>	0.29 (95:5)	2146 (N <sub>2</sub> , SCN) 1713 1655	4.33 (s, 2H, NCSCH <sub>2</sub> CO), 4.77 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.4 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.05 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (225.2) Ber.: C 42.66 H 3.13 N 18.66 S 14.23 Gef.: C 42.9 H 3.1 N 18.7 S 14.1
29	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> - ONC-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	30	0.31 (95:5)	2147 (N <sub>2</sub> ) 1718 1655	3.90 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> CO), 4.64 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4.72 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.2-5.4 (m, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85-6.0 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ).	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (252.2) Ber.: C 52.38 H 4.80 N 11.11 Gef.: C 52.4 H 4.9 N 11.0
30	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> P=O	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	67	0.35 (0:1)	2150 (N <sub>2</sub> ) 1715 1665 1255 (P=O)	1.34 (s, J=6 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.70 (d, J=23 Hz, 2H, PCH <sub>2</sub> CO), 4.16 (q, J=6 Hz, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.75 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.45 (m, 2H, -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.05 (m, 1H, -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P Ber.: C 43.43 H 5.63 N 9.21 P 10.18 Gef.: C 43.6 H 5.6 N 9.4 P 9.7
31	PhS	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	90 <sup>c)</sup>	0.55 (95:5)	2150 (N <sub>2</sub> ) 1715 1650	4.18 (s, 2H, SCH <sub>2</sub> CO), 4.78 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.3-5.5 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.1 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 7.3-7.6 (m, 5H, Ph).	

a) Herst.beispiel 18 + NaN<sub>3</sub> (1.3 equiv.) in DMF 1 h 0°C  
c) Herst.beispiel 18 + PhSN<sub>3</sub> (1.2 equiv.) in THF 3 h 0°C

b) Herst.beispiel 18 + KSCN (1.2 equiv.) 40 h Raumtemp.

Fortsetzung Tabelle 2

Herst. beisp. No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausb. Z	(Tol.:Ethylac.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm	Analyse
32	CH <sub>3</sub> -		71	0.56 (4:1)	2135 (N <sub>2</sub> ) 1713 1659 1519 (NO <sub>2</sub> as.) 1352 (NO <sub>2</sub> s.)	1.14(t, J=7.5 Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.86 (q, J=7.5 Hz, 2H, $\frac{CH_2}{CH}$ ), 5.34 (s, 2H, CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.55 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.25 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (277.2) Ber.: C 51.99 H 4.00 N 15.16 Gef.: C 52.1 H 4.0 N 15.2
33			61	0.40 (95:5)	2133 (N <sub>2</sub> ) 1720 1655 1522 (NO <sub>2</sub> as.) 1350 (NO <sub>2</sub> s.)	4.19 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> ), 5.38 (s, 2H, COOCH <sub>2</sub> ), 7.2-7.5 (m, 5H, Ph), 7.52 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.25 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	(Schmp.: 74-76°C)
34			84	0.30 (4:1)	2155 (N <sub>2</sub> ) 1715 1658 1516 (NO <sub>2</sub> as.) 1349 (NO <sub>2</sub> s.)	3.81, 3.82 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 4.03 (s, 2H, ArCH <sub>2</sub> CO), 5.33 (s, 2H, COOCH <sub>2</sub> ), 6.76 (m, 3H, Harom.), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.18 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (399.4) Ber.: C 57.14 H 4.29 N 10.52 Geb.: C 56.7 H 4.4 N 10.1
34 (a)	CF <sub>3</sub>		77	0.57 (9:1)	2135 (N <sub>2</sub> ) 1710 1655	3.79 (q, J=10 Hz, 2H, CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.76 (d, J=6 Hz, 2H, $\frac{CH_2}{CH=CH_2}$ ), 5.3-5.45 (m, 2H, $\frac{CH=CH_2}{CH_2}$ ), 5.85-6.05 (m, 1H, $\frac{CH_2}{CH=CH_2}$ ).	

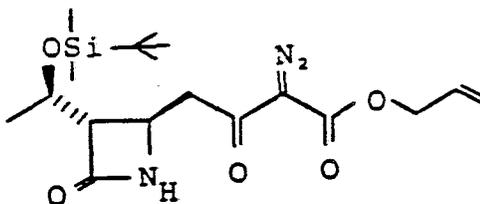
Beispiel 1

B) Beispiele zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach dem erfindungsgemäßen Verfahren

60

65

31



(3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-propyl]-azetidin-2-on

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,75 g (20 mmol) - (3R, 4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-tert-butyldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on [S. Oida et al. Chem. Pharm. Bull. 29 2899 (1981); M. Shiozaki et al. Tetrahedron 39 2399 (1983)] und 4,37 g (26 mmol -1,3 equiv.) Allyl-2-diazo-3-oxo-butanoat in 190 ml wasserfreiem Dichlormethan werden mit 7,2 ml (52 mmol -2,6 equiv.) Triethylamin und dann tropfenweise mit 9,3 ml (48 mmol -2,4 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, man rührte 1 h bei Raumtemperatur, gab 1,55 ml (8 mmol -0,4 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zu und rührte weitere 0,5 h bei Raumtemperatur. Danach goß man die Reaktionslösung in ein Gemisch aus kalter gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Ethylacetat,

10 extrahierte mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand an 150 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 4:1) filtriert. Man erhielt 6,4 g (81 %) der  
15 Titelverbindung als helle Kristalle, Schmelzpunkt: 66°C, Rf: 0,33 (Toluol:Ethylacetat 7:3) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 59,2° (c 0,969, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2144 (N<sub>2</sub>), 1761 (C=O),  $\beta$ -Lactam), 1714, 1649 cm<sup>-1</sup>.

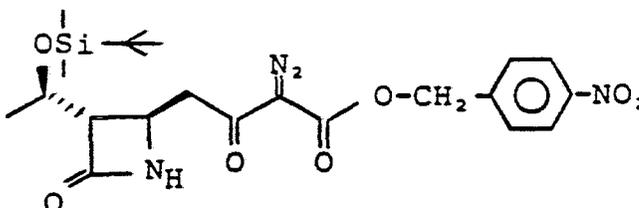
20 <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,23 (d, J=6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,90 (dd, J=2 Hz, 5 Hz, 1H, H-3), 3,03 (dd, J=10 Hz, 17,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 4,06 (ddd, J=3 Hz, 5 Hz, 10 Hz, 1H, H-4), 4,24 (dq, J=5 Hz, 6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 4,78 (m, 2H, CH-CH=CH), 5,3-5,5 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,9-6,1 (m, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 6,07 (bs, NH) zusammen 2H.

**C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si (395,5) Ber.: C 54,66 H 7,39 N 10,62**

**Gef.: C 54,3 H 7,4 N 10,4**

35

#### Beispiel 2



(3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[3-diazo-3-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-oxo-propyl]-azetidin-2-on

Wie für Beispiel 1 beschrieben erhielt man aus 1,44 g (5,0 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-tert-butyldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on und 1,71 g (6,5 mmol) 4-Nitrobenzyl-2-diazo-3-oxo-butanoat nach Chromatographie des Rohprodukts an 35 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 7:3) 2,02 g (82%) der Titelverbindung als viskoses Öl. Rf: 0,35 (Toluol:Ethylacetat 3:2), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 44,75° (c 0,373, CHCl<sub>3</sub>).

50

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2160 (N<sub>2</sub>), 1759 (C=O,  $\beta$ -Lactam), 1722, 1655, 1520 (NO<sub>2</sub> as.), 1355 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> s.)

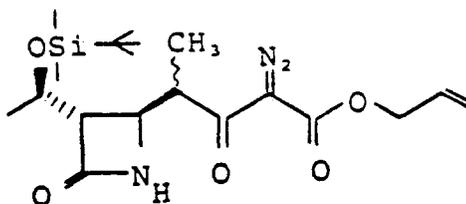
55 <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,006, 0,007 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,86 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,22 (d, J=6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,97 (dd, J=2 Hz, 5 Hz, 1H, H-3), 3,01 (dd, J=10 Hz, 17 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3,41 (dd, J=3 Hz, 17 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 4,04 (m, 1H, H-4), 4,20 (dq, J=5 Hz, 6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 5,38 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>) 7,57 und 8,28 (d, J=9 Hz, je 2H, p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

60

Beispiel 3

65

32



(3S,4R)-3-[(1R)-1-tert. Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1R,S)-3-allyloxycarbonyl-3-diazo-1-methyl-2-oxo-propyl]-azetidin-2-on

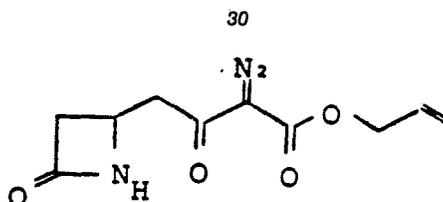
Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 1,23 g (4,28 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on und 1,18 g (6,5 mmol -1,5 equiv.) Allyl-2-diazo-3-oxo-pentanoat in 48 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 1,8 ml (13,0 mmol -3 equiv.) Triethylamin und dann tropfenweise mit 2,3 ml (12 mmol -2,8 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, man rührte 4 h bei Raumtemperatur, gab 0,4 ml (2,0 mmol -0,5 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zu und rührte nochmals 1 h bei Raumtemperatur. Danach goß man die Reaktionslösung in ein Gemisch aus kalter gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Ethylacetat, extrahierte mit Ethylacetat, wusch mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Das

10 Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand an 60 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 4:1) chromatographiert. Man erhielt 870 mg (42 %) der Titelverbindung als 6:4 Gemisch der (1R,S)-1-Methyl Diastereomere als helle Kristalle, Schmelzpunkt: 167°C, Rf: 0,21 - (Toluol:Ethylacetat 4:1).

15 IR (KBr) 2135 (N<sub>2</sub>), 1761 (C=O, β-Lactam), 1720 (C=O), 1657 cm<sup>-1</sup>.

1H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07, 0,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,86, 0,87 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,18, 1,20 (d, J=7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1,22, 1,26 (d, J=7, 5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHOSi), 2,82, 2,98 (dd, J=2 Hz, 5Hz, 1H, H-3), 3,58, 3,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3,92 (m, 1H, H-4), 4,20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 4,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,81, 5,91 (bs, 1H, NH), 5,9-6,1 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

Beispiel 4



4-(3-Allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl)-azetidin-2-on

Wie für Beispiel 1 beschrieben erhielt man aus 2,58 g (20,0 mmol) 4-Acetoxy-2-azetidin (Deutsche Patentschrift 19 06 401 -08.02.1969) und Chromatographie des Rohproduktes an 200 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 1:3) 3,60 g - (76 %) der Titelverbindung als helle Kristalle. Schmelzpunkt : 83°C, Rf: 0,26 (Toluol:Ethylacetat 1:4).

40 IR (KBr) (2150 (N<sub>2</sub>), 1771 (C=O, β-Lactam), 1701, 1634 cm<sup>-1</sup>.

1H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,69 (dd, J=1 Hz, 14,5 Hz, 1H, H-3β), 3,04 (dd, J=10 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3,19 (ddd, J=1 Hz, 5 Hz, 14,5 Hz, 1H, H-3 α), 3,40 (dd, J=5 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 4,01 (m, 1H, H-4), 4,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5,9-6,1 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 6,10 (bs, 1H, NH).

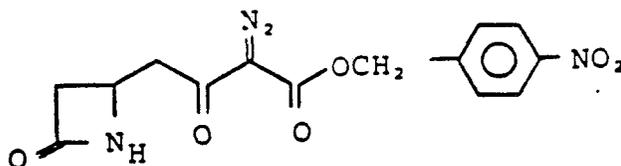
50

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (237,2) Ber.: C 50,63 H 4,67 N 17,71

Gef.: C 50,2 H 4,7 N 16,8

55

Beispiel 5



33

4-(3-Diazo-3-p-nitrobenzoyloxycarbonyl-2-oxo-propyl)-  
azetidin-2-on

a) Wie für Beispiel 1 beschrieben erhielt man aus 646 mg -  
(5,0 mmol) 4-Acetoxy-2-azetidinon und 1,71 g (6,5 mmol) 4-  
Nitrobenzyl-2-diazo-3-oxo-butanoat und Chromatographie  
des Rohprodukts an 27 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 3:2),  
1,12 g (67 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle,  
Schmelzpunkt: 104°C, Rf: 0,29 (Ethylacetat).

IR (KBr) 2145 (N<sub>2</sub>), 1767 (C=O, β-Lactam, 1969, 1653,  
1528 (NO<sub>2</sub> as.), 1349 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> s.).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70 (dd, J=1 Hz, 17,5 Hz,  
1H, H-3 β), 3,08 (dd, J=9,5 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3,20  
(ddd, J=1,5 Hz, 5 Hz, 17,5 Hz, 1H, H-3α), 3,40 (dd, J=5  
Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 4,04 (m, 1H, H-4), 5,42 (s, 2H,  
COOCH<sub>2</sub>), 7,59 und 8,42 (d, J=10 Hz, je 2H, p-NO<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

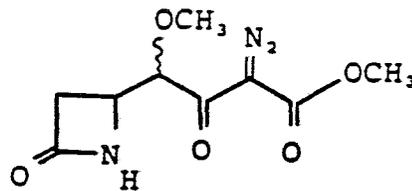
C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (332,3) Ber.: C 50,61 H 3,64 N 16,86

Gef.: C 50,6 H 3,6 N 16,7

b) Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 646 mg (5,0 mmol)  
4-Acetoxy-2-azetidinon und 1,71 g (6,5 mmol) 4-  
Nitrobenzyl-2-diazo-3-oxo-butanoat in 48 ml wasserfreiem  
THF wurde mit 2,32 ml (13,0 mmol) Ethyldiisopropylamin  
und dann mit 2,3 ml (12 mmol) Trimethylsilyltrifluormethan-  
sulfonat versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und man  
rührte 1 h bei Raumtemperatur, gab 0,3 ml (1,5 mmol)  
Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zu, rührte 1 h bei Raum-  
temperatur und arbeitete wie in Beispiel 1 beschrieben auf.  
Nach Chromatographie des Rohprodukts an 90 g Kieselgel

(Ethylacetat) erhielt man 950 mg (57 %) der Titelverbin-  
dung als farblose Kristalle, Schmelzpunkt 103-104°C. Die  
weiteren physikalischen Daten waren identisch mit der nach  
Methode a) erhaltenen Substanz.

Beispiel 6



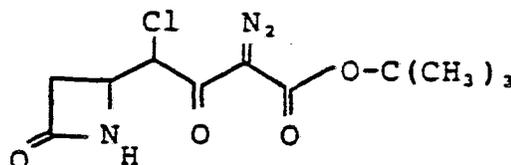
4-(3-Diazo-1-methoxy-3-methoxycarbonyl-2-oxopropyl)-  
azetidin-2-on

Wie für Beispiel 1 beschrieben erhielt man nach 4 h  
bei Raumtemperatur aus 646 mg (5,0 mmol) 4-Acetoxy-2-  
azetidinon und 1,12 g (6,5 mmol) Methyl-2-diazo-4-  
methoxy-3-oxobutanoat und Chromatographie des Rohpro-  
dukts an 60 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 1:9) die Titelver-  
bindung als nicht trennbares Diastereomergemisch 5:1,  
Rf: 0,19 (Toluol:Ethylacetat 1:9).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2150 (N<sub>2</sub>), 1560 (C=O), β-Lactam 1720  
1660 CM<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) überwiegendes Diastereo-  
meren δ=CH<sub>2</sub>. 6,10 (bs, 2,93 (dd, J=4,5 Hz, 15 Hz, 1H,  
H-3), 3,07 (dd, J=1,5 Hz, 15 Hz, 1H, H-3 β), 3,46 (s, 3H,  
OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,95 (m, 1H, H-4), 4,90 (d,  
J=4,5 Hz, 1H, CH-CH-OCH<sub>3</sub>), 6,00 (bs, 1H, NH).

Beispiel 7



65

34

## 4-(3-tert-Butyloxycarbonyl-1-chlor-3-diazo-2-oxopropyl)-azetidin-2-on

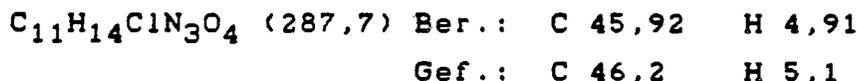
Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 646 mg (5,0 mmol) 4-Acetoxy-2-azetidinon und 1,42 g (6,5 mmol) tert. Butyl-4-chloro-2-diazo-3-oxobutanoat in 45 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 1,8 ml (13,0 mmol -2,6 equiv.) Triethylamin und dann mit 2,3 ml (12,0 mmol - 2,4 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 5 h bei Raumtemperatur, gab 0,3 ml (1,5 mmol -0,3 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zu und rührte 1 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung goß man in ein Gemisch aus kalter gesättigter

NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Ethylacetat, extrahierte mit Ethylacetat, wusch die organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie an 40 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 1:1) erhielt man 426 mg (30 %) der Titelverbindung als Diastereomergemisch (10:1), Rf: 0,35 (Toluol:Ethylacetat 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3419 (NH), 2143 (N<sub>2</sub>), 1770 (C=O, β-Lactam), 1711, 1648 cm<sup>-1</sup>.

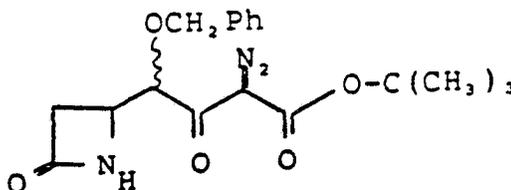
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,95 (dd, J=1, 5Hz, 15 Hz, 1H, H-3β), 3,24 (ddd, J=2,5 Hz, 5 Hz, 15,5 Hz, 1H, H-3α), 4,15 (m, 1H, H-4), 5,20 (d, J=9 Hz, 1H, CH-CHCl), 6,05 (bs, 1H, NH).

15



## Beispiel 8

25



35

## 4-(1-Benzyloxy-3-tert.butoxycarbonyloxy-3-diazo-2-oxopropyl)-azetidin-2-on

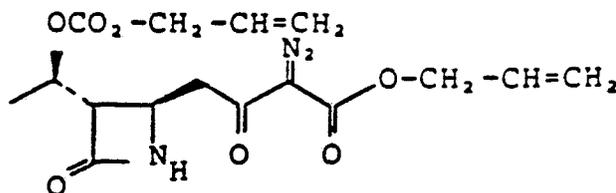
Wie für Beispiel 7 beschrieben erhielt man aus 646 mg (5,0 mmol) 4-Acetoxy-2-azetidinon und 1,89 g (6,5 mmol) tert. Butyl-4-benzyloxy-2-diazo-3-oxo-butanoat und Chromatographie des Rohprodukts an 150 g Kieselgel die Titelverbindung als Gemisch der beiden Diastereomeren im Verhältnis > 9:1, Rf: 0,56 (Toluol:Ethylacetat 1:9).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2145 (N<sub>2</sub>), 1765 (C=O, β-Lactam), 1705, 1650 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,90 (ddd, J=2 Hz, 5 Hz, 16 Hz, 1H, H-3α), 3,09 (dd, J=1 Hz, 16 Hz, 1H, H-3β), 3,92 (m, 1H, H-4), 4,48, 4,72 (AB, J=11 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,08 (d, J=4,5 Hz, 1H, CH-CHOCH<sub>2</sub>Ph), 6,03 (bs, 1H, NH).

45

## Beispiel 9



60

65

35

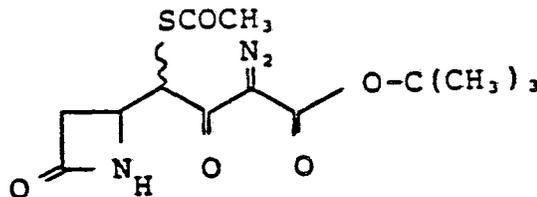
(3S,4R)-3-[(1R)-1-Allyloxycarbonyloxyethyl]-4-[3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl]-azetidin-2-on

Wie für Beispiel 1 beschrieben erhielt man aus 447 mg (1,74 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-allyloxycarbonyloxyethyl]-azetidin-2-on und 380 mg (2,26 mmol) Allyl-2-diazo-3-oxo-butanoat nach Chromatographie des Rohprodukts an 30 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 3:2) 226 mg (36 %) der Titelverbindung als Öl, Rf: 0,26 - (Toluol:Ethylacetat 3:2).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2150 (N<sub>2</sub>), 1755 (C=O, β-Lactam), 1720, 1645 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 3,03 (dd, J=9,5 Hz, 18 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 3,08 (m, H-6) zusammen 2H, 3,44 (dd, J=4,5 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 4,0 (m, 1H, H-5), 4,62 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4,74 (m, 2H -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,11 (dq, J=6,5 Hz, 7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,25-5,4 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,9-6,0 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6,14 (bs, 1H, NH).

Beispiel 10



25

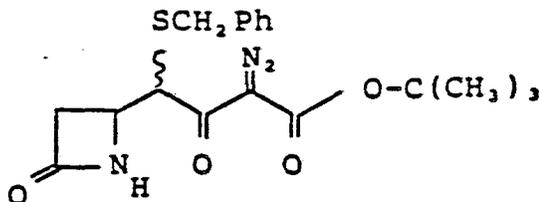
4-(1-Acetylthio-3-tert.butoxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl)-azetidin-2-on

Wie für Beispiel 7 beschrieben erhielt man aus 646 mg (5,0 mmol) 4-Acetoxy-2-azetidinon und 1,67 g (6,5 mmol) tert.butyl-4-acetylthio-2-diazo-3-oxo-butanoat und Chromatographie des Rohprodukts an 50 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 3:2) 348 mg (21 %) der Titelverbindung als Gemisch der beiden Diastereomeren im Verhältnis 2:1, Rf: 0,22 (Toluol: Ethylacetat 3:2).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2140 (N<sub>2</sub>), 1765 (C=O, β-Lactam), 1713 1641 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52, 1,53 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,7-3,1 (m, 2H, H-3, H-3'), 4,10 (m, 1H, H-4), 5,45 (d, J=6 Hz), 5,58 (d, J=5 Hz, CH-CH<sub>2</sub>SCOCH<sub>3</sub> zusammen 1 H, 5,92, 6,10 (bs, 1H, NH).

Beispiel 11



50

4-(1-Benzylthio-3-tert.butoxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl)-azetidin-2-on

Wie für Beispiel 7 beschrieben erhielt man aus 646 mg (5,0 mmol) 4-Acetoxy-2-azetidinon und 1,99 g (6,5 mmol) tert. Butyl-4-benzylthio-2-diazo-3-oxo-butanoat nach Chromatographie des Rohprodukts an 180 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 3:2) 410 mg (22 %) der Titelverbindung als Gemisch der beiden Diastereomeren im Verhältnis 3:1, Kristalle, Schmelzpunkt: 119°C, Rf: 0,31 (Toluol: Ethylacetat 3:2).

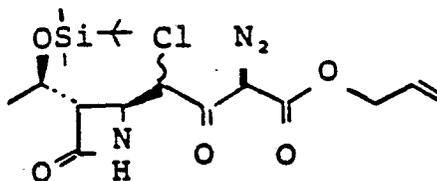
IR(CHCl<sub>3</sub>) 2140 (N<sub>2</sub>), 1758 (C=O, β-Lactam), 1705, 1632 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56, 1,57 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,52 (dd, J=15 Hz, 1,5 Hz, 1H, 3-Hβ), 2,92 (ddd, J=15 Hz, 4,5 Hz, 3 Hz, 1H, 3-Hα), 3,78, 3,89 (AB, J=14,5 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>Ph), 4,0 (m, 1H, H-4), 4,47 (d, J=10 Hz, CHSCH<sub>2</sub>Ph), 4,63 (d, J=8 Hz, CHSCH<sub>2</sub>Ph), zusammen 1H, 5,62, 5,70 (bs, 1H, NH), 7,4 (m, 5H, Ph).

60

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S Ber.: C 57,58 H 5,64 N 11,19 S 8,54  
Gef.: C 57,2 H 5,6 N 10,7 S 8,7

## Beispiel 12



(3S,4S)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1R)-3-allyloxycarbonyl-1-chlor-3-diazo-2-oxopropyl]azetidin-2-on

und

(3S,4S)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1S)-3-allyloxycarbonyl-1-chlor-3-diazo-2-oxopropyl]azetidin-2-on

Wie für Beispiel 7 beschrieben erhielt man aus 1,44 g (5,0 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on und 1,32 (6,5 mmol) Allyl-4-chlor-2-diazo-3-oxo-butanoat nach Chromatographie des Rohproduktes an 240 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 85:15) 171 mg (8 %) des unpolaren Isomere als farblose Kristalle. Schmelzpunkt: 104°C. Rf: 0,38 (Toluol:Ethylacetat 4:1).

IR (KBr) 2145 (N<sub>2</sub>), 1769 (C=O, β-Lactam), 1720, 1662 cm<sup>-1</sup>.

15

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,87 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,20 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH), 3,07 (m, 1H, H-3), 4,08 (dd, J=2,3 Hz, 4,3 Hz, 1H, H-4), 4,17 (dq, J=3,8 Hz, 6,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 4,70 (d, J=5,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,50 (d, J=4,3 Hz, 1H, CHCl), 5,8-6,0 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 6,0 (bs, 1H, NH).

20

Außerdem erhielt man 755 mg (35 %) des polaren Isomers als farblose Kristalle, Schmelzpunkt: 107°C, Rf: 0,27 (Toluol:Ethylacetat 4:1).

25

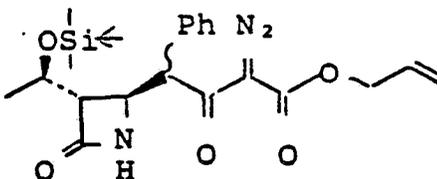
IR (KBr) 2140 (N<sub>2</sub>), 1768 (C=O, β-Lactam), 1720, 1671 cm<sup>-1</sup>.

30

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08, 0,09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,24 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH), 3,08 (dd, J=2,3 Hz, 2,4 Hz, 1H, H-3), 4,26 (dd, J=2 Hz, 8,9 Hz, H-4), 4,3 (m, CH<sub>2</sub>CHOSi) zusammen 2H, 4,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,20 (d, J=8,9 Hz, 1H, CHCl), 5,3-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,86 (bs, NH), 5,8-6,0 (m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), zusammen 2H.

35

## Beispiel 13



(3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1R)-3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-1-phenyl]propyl]azetidin-2-on

und

(3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1S)-3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-1-phenyl-propyl]azetidin-2-on

Wie für Beispiel 7 beschrieben erhielt man aus 1,44 g (5,0 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]azetidin-2-on und 1,59 (6,5 mmol) Allyl-2-diazo-3-oxo-4-phenylbutanoat und Chromatographie des Rohproduktes an 230 g Kieselgel - (Toluol:Ethylacetat 4:1) 200 mg (9 %) des unpolaren Titelverbindung als Öl, Rf: 0,32 (Toluol:Ethylacetat 4:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2140 (N<sub>2</sub>), 1760 (C=O, β-Lactam), 1720, 1650 cm<sup>-1</sup>.

50

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07, 0,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,19 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH), 2,68 (m, 1H, H-3), 4,18 (m, CH<sub>2</sub>CHOSi), 4,24 (dd, J=2,5 Hz, 6,5 Hz, H-4) zusammen 2H, 4,6-4,8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4,97 (d, J=6,5 Hz, 1H, CHPh), 5,2-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,83 (bs, NH), 5,8-6,0 (m, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>) zusammen 2H, 7,35 (m, 5H, Ph).

55

Außerdem erhielt man 530 mg (22 %) des polaren Titelverbindung als farblose Kristalle, Schmelzpunkt: 139°C, Rf: 0,21 (Toluol:Ethylacetat 4:1).

60

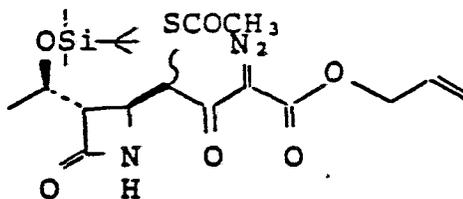
IR (KBr) 2138 (N<sub>2</sub>), 1764 (C=O, β-Lactam), 1725, 1658 cm<sup>-1</sup>.

65

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,25 (d, J=6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH), 0,88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 2,84 (m, 1H, H-3), 4,09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 4,36 (dd, J=2,3 Hz, 10,5 Hz, H-4), 4,66 (m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4,73 (d, J=10,5 Hz, CHPh) zusammen 2H, 5,2-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,9-6,0 (m, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,94 (bs, NH) zusammen 2H, 7,34 (m, 5H, Ph).

37

## Beispiel 14



(3S,4S)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1R)-1-acetylthio-3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-propyl]azetidin-2-on

und

(3S,4S)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1S)-1-acetylthio-3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-propyl]azetidin-2-on

Wie für Beispiel 7 beschrieben erhielt man aus 2,70 g (9,4 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]azetidin-2-on und 2,96 g (12,2 mmol) Allyl-4-acetylthio-2-diazo-3-oxo-butanoat und Chromatographie des Rohproduktes an 650 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 4:1) 457 mg (15 %) des unpolaren Titelverbindung als Öl, Rf: 0,40 (Toluol: Ethylacetat 7:3).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2135 (N<sub>2</sub>), 1765 (C=O, β-Lactam), 1715, 1638 cm<sup>-1</sup>.

15

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07, 0,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,87 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,22 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,39 (s, 3H, SCOCH<sub>3</sub>), 2,92 (m, 1H, H-3), 4,18 (m, H-4), 4,23 (m, CH<sub>2</sub>CHOSi) zusammen 2H, 4,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, CH=CH<sub>2</sub>), 5,61 (d, J=4 Hz, 1H, CHSCOCH<sub>3</sub>), 5,8-6,0 (m, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5,98 (bs, NH), zusammen 2H.

20

Außerdem erhielt man 1,5g (48 %) des polaren Titelverbindung als Öl, Rf: 0,36 (Toluol:Ethylacetat 7:3).

25

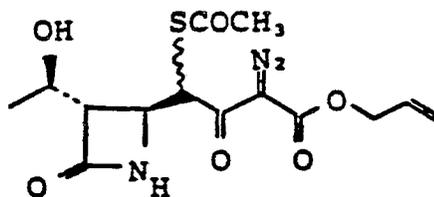
IR (CHCl<sub>3</sub>) 3350 (NH), 2140 (N<sub>2</sub>), 1758 (C=O, β-Lactam), 1715, 1640 cm<sup>-1</sup>.

30

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0,88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 1,19 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,37 (s, 3H, SCOCH<sub>3</sub>), 3,12 (m, 1H, H-3), 4,20 (dd, J=2 Hz, 7,5 Hz, H-4), 4,20 (m, CH<sub>2</sub>CHOSi) zusammen 2H, 4,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5,42 (d, J=7,5 Hz, 1H, CHSCOCH<sub>3</sub>), 5,80 (bs, 1H, NH), 5,85-6,0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

35

Beispiel 15



(3S,4S)-3-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-4-[(1R,S)-1-acetylthio-3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-propyl]azetidin-2-on

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 400 mg (2,3 mmol) (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-hydroxyethyl]azetidin-2-on und 720 mg (3,0 mmol) Allyl-4-acetylthio-2-diazo-3-oxo-butanoat in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 1,15 ml (8,3 mmol -3,6 equiv.) Triethylamin und dann mit 1,51 ml (7,8 mmol -3,4 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, man rührte 4 h bei Raumtemperatur, gab 133 µl (0,7 mmol - 0,3 equiv.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zu, rührte 3 h bei Raumtemperatur und arbeitete wie in Beispiel 1 beschrieben auf.

50

Nach Chromatographie des Rohprodukts an 40 g Kieselgel (Ethylacetat) erhielt man die Titelverbindung als Gemisch der beiden nicht trennbaren Diastereomeren, Rf: 0,31 (Ethylacetat).

55

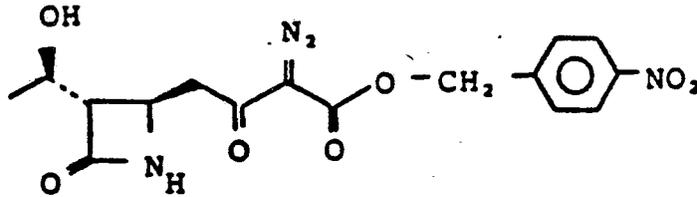
IR (CHCl<sub>3</sub>) 3380 (NH), 2150 (N<sub>2</sub>), 1758 (C=O, β-Lactam), 1720, 1642 cm<sup>-1</sup>.

60

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,25, 2,75 (bs, 1H, OH), 2,40 (s, 3H, SCOCH<sub>3</sub>), 2,96, 3,14 (m, 1H, H-3), 4,14 (m, 2H, H-4, CH<sub>2</sub>CHOH), 5,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,3-5,4 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,50 (d, J=6 Hz, CHSCOCH<sub>3</sub>), 5,45 (d, J=4,8 Hz, CHSCOCH<sub>3</sub>) zusammen 1H, 5,85-6,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 6,15 (bs, 1H, NH).

Beispiel 16

65



(3S,4S)-3-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-4-[3-diazo-3-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-oxopropyl]azetidin-2-on

10 mg (0.02 mmol) (3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[3-diazo-3-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-oxopropyl]azetidin-2-on wurden bei 0°C in 1 ml einer Maßlösung von 3,76 µl (0.03 mmol -1,5 equiv.) Bortrifluoridetherat in Acetonitril gelöst und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an 0.5 g Kieselgel/NaHCO<sub>3</sub> filtriert und im Vakuum eingedampft, man erhielt die Titelverbindung. Rf: 0.24 (Toluol:Ethylacetat 1:9).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3419 (OH), 2142 (N<sub>2</sub>), 1768 cm<sup>-1</sup> (C=O, β-Lactam).

10

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (d, J=6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.62 (bs, 1H, OH), 2.91 (dd, J=1,5 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-6), 3.22 (dd, J=7.5 Hz, 19 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3.35 (dd, J=7.5 Hz, 19 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 4.00 (m, 1H, H-5), 4.20 (dq, J=6,5 Hz, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 5.40 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 6.00 (bs, 1H, NH), 7.58 und 8.30 (d, J=9 Hz, je 2H, p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

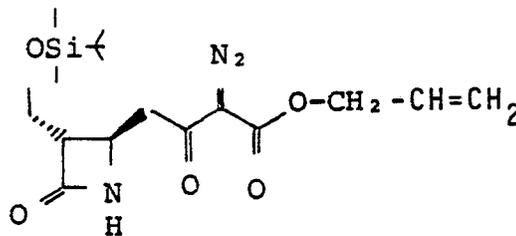
15

Die Verbindung dieses Beispiels ist als Zwischenstufe zur Synthese von Thienamycin verwendet worden (U.S. Patent 4 290 947: Th. N. Salzmann et al. J.Am.Chem.Soc. 102 6163 (1980)).

20

Herstellungsbeispiel 17

25



(3S, 4R)-3-[tert-Butyldimethylsilyloxymethyl]-4-[3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxo-propyl]azetidin-2-on

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 547 mg (2.0 mmol) (3S, 4R)-4-Acetoxy-3-[tert-butyldimethylsilyloxymethyl]azetidin-2-on und 437 mg - (2.6 mmol) Allyl-2-diazo-3-oxo-butanoat in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 0.72 ml (5.2 mmol) Triethylamin und dann tropfenweise mit 0.93 ml (4.8 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, man rührte 15 min bei Raumtemperatur, gab 0.12 ml (0.6 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat zu und rührte weitere 15 min bei Raumtemperatur. Danach goß man die Reaktionslösung in ein Gemisch aus kalter gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Ethylacetat, extrahierte mit Ethylacetat, wusch die organischen Extrakte mit gesättigter

40

NaCl-Lösung und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abgedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel (Toluol: Ethylacetat 4:1) chromatographiert. Man erhielt 462 mg (61%) der Titelverbindung als Öl, Rf.: 0.11 (Toluol:Ethylacetat 4:1).

45

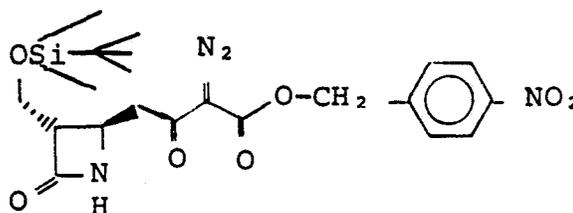
IR (CHCl<sub>3</sub>) 3380 (NH), 2150 (N<sub>2</sub>), 1760 (C=O, β-Lactam), 1715, 1648 cm<sup>-1</sup>.

50

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0.88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 3.03 (m, 1H, H-3), 3.11 (dd, J=10 Hz, 18Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3.40 (dd, J=5 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Co), 3.95 (m, H-4), 4.0 (m, CH<sub>2</sub>OSi) Zusammen 3H, 4.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.3-5.45 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.9-6.1 (m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 6.01 (bs, NH) Zusammen 2H.

55

Beispiel 18



(3S, 4R)-3-[tert. Butyldimethylsilyloxymethyl]-4-[3-diazo-3-p-nitrobenzyloxycarbonyl-2-oxo-propyl]-azetidin-2-on

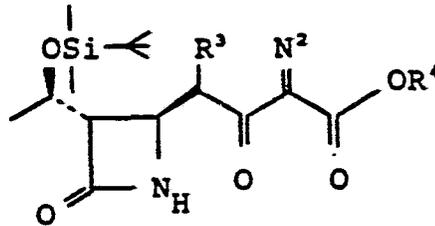
Wie für Beispiel 17 beschrieben erhält man aus 930 mg (3.4 mmol) (3R, 4R)-4-Acetoxy-3-[tert. butyldimethylsilyloxymethyl]azetidin-2-on und 1.16 mg (4.42 mmol -1.3 equiv.) 4-Nitrobenzyl-2-diazo-3-oxo-butanoat nach Chromatographie des Rohproduktes an 100 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 1:1) 1.22 g (65%) der Titelverbindung als farblose Kristalle,

Schmelzpunkt: 104°C, Rf.: 0.31 (Toluol:Ethylacetat 1:1)

IR (KBr) 3352 (NH), 2139 (N<sub>2</sub>), 1755 (C=O, β-Lactam), 1713, 1660, 1525 (NO<sub>2</sub> as.), 1349 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> s.).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0.86 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C-Si), 2.98 (m, 1H, H-3), 3.05 (dd, J=9 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3.34 (dd, J=5 Hz, 18 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 3.89 (m, 1H, H-4), 3.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5.31 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>) 5.93 (bs, 1H, NH), 7.50 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.23 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).

Wie in Beispiel 7 beschrieben erhielt man durch Umsetzung von (3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on mit den entsprechenden Diazo-acetessigestern die folgenden Verbindungen (Beispiel 19-24, Tab. 3):



25

(Die Spalte Zeit steht für die Rührdauer bei Raumtemp. nach Zugabe der katalytischen Menge Trimethylsilyltrifluormethansulfonat).

30

35

40

45

50

55

60

65

40

Tabelle 3

Beisp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Zeit (h)	R <sub>f</sub> (Tol.: Ethylac.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ∫ ppm	Bemerkungen
19	SCN	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	2	0.14, 0.18 (4:1)	3416 (NH) 2155 (N <sub>2</sub> ) 1775 (C=O) 1714 1652	0.08 (s, 6H, CH <sub>3</sub> Sl), 0.88 (s, 9H, CH <sub>3</sub> C-Sl), 1.23, 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH), 3.0-3.2 (m, 1H, H-3), 4.25-4.45 (m, 2H, CH <sub>2</sub> CHO, H-4), 4.68 (d, J=10 Hz, CHSCN), 5.19 (d, J=5.5 Hz, CHSCN), 4.81 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.4-5.5 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.1 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6.18, 6.60 (bs, 1H, NH).	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> SSi (452.61) Ber.: C 50.42 H 6.24 N 12.38 S 7.08 Gef.: C 50.5 H 6.3 N 12.4 S 7.0 Diastereomere ca 3:2
20	N <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	2	0.25 (4:1)	3395 (NH) 2130 (N <sub>2</sub> ) 2115 (N <sub>3</sub> ) 1762 (C=O) 1718 1658	0.08, 0.09 (s, 6H, CH <sub>3</sub> Sl), 0.89 (s, 9H, CH <sub>3</sub> C-Sl), 1.23 (d, J=6.5 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH), 3.14 (m, 1H, H-3), 4.13 (dd, J=2 Hz, 9 Hz, 1H, H-4), 4.30 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CHO), 4.80 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5.03 (d, J=9 Hz, 1H, CHN <sub>3</sub> ), 5.4-5.5 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.77 (bs, 1H, NH), 5.9-6.1 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ).	Diastereomere ca 1:1
21	PhS	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	7	0.23 (9:1)	3380 (NH) 2140 (N <sub>2</sub> ) 1761 (C=O) 1645	0.07, 0.08 (s, 6H, CH <sub>3</sub> Sl), 0.88 (s, 9H, CH <sub>3</sub> C-Sl), 1.22, 1.26 (d, J=6.5 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH), 3.08 (m, 1H, H-3), 4.25 (m, 2H, H-4, CH <sub>2</sub> CHO), 4.46 (d, J=9 Hz, CHSPH), 4.68 4.72 (m, 3H, CHSPH, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ) zusammen 3H, 5.4-5.5 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.9-6.05 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 6.08, 6.15 (bs, 1H, NH).	Diastereomere

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Beisp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Zeit (h)	Rf (Tol.:Ethylac.)	IR-1 (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ∫ ppm	Bemerkungen
22	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\   \quad   \\ - \text{S} - \text{C} - \text{N} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	65 0°C	0.29 (7:3)	3385 (NH) 2145 (N) 1770 (C=O) 1718 1645	0.08, 0.09 (e, 6H, CH, sI), 0.89 (e, 9H, CH, C-sI), 1.29 (d, J=6.3 Hz, 3H, CH, CH), 3.31 (m, 1H, H-3), 3.97 (e, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.34 (m, 2H, H-4, CH, CHO), 4.75 (m, 2H, CH, CH-CH), 5.3-5.5 (m, 2H, CH-CH), 5.9-6.1 (m, 1H, CH, CH-CH), 6.85 (bs, 1H, NH).	Diastereomere ca. 8:1
23	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{P}(\text{OEt})_2 \end{array}$	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	66	0.06 (0:1)	3341 (NH) 2140 (N) 1772 (C=O) 1715 1650 1250	0.07, 0.08 (e, 6H, CH, sI), 0.86 (e, 9H, CH, C-sI), 1.24 (d, J=6 Hz, 3H, CH, CH), 3.1 (m, 1H, H-3), 4.1-4.25 (m, 2H, CH, CHO, H-4), 4.72 (m, 2H, CH, CH-CH), 5.3 (dd, J=5 Hz, 2H, CHP), 5.3-5.5 (m, CH-CH) zusammen 3H, 5.9-6.9 (m, 1H, CH, CH-CH), 6.15 (bs, 1H, NH).	Diastereomere
24	-COO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	5.5	0.29, 0.25 (4:1)	3395 (NH) 2152 (N) 1760 (C=O) 1720 1650	0.05 (e, 6H, CH, sI), 0.86, 0.87 (e, 9H, CH, C-sI), 1.11, 1.15 (d, J=6.5 Hz, 3H, CH, CH), 3.21, 3.24 (m, 1H, H-3), 4.24 (m, CH, CHO), 4.34 (m, H-4) zusammen 2H, 4.66 (d, J=7 Hz, CHCOO), 4.74, 4.77 (m, CH, CH-CH), 5.25-5.45 (m, 4H, CH-CH), 5.85-6.05 (m, CH, CH-CH), 5.92, 6.10 (bs, NH) zusammen 3H.	Diastereomere 1:1

Herst. Beisp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	Zeit (h)	(Tol. i. Ethylac.)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm	Analyse
25	CH <sub>3</sub>		1,5	0.26 (7:3)	3350 (NH) 2150 (N <sub>2</sub> ) 1775 (C=O) 1525 (NO <sub>2</sub> , as.) 1355 (NO <sub>2</sub> , s.)	0.06-0.08 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 0.84, 0.86 (s, 9H, CH <sub>3</sub> -C-SI), 1.2 (m, CH <sub>2</sub> ), 1.22, 1.25 (d, J=7.5 Hz, CH <sub>2</sub> -CHOSI) zusammen 6H, 2.80, 2.96 (td, J=5 Hz, 6H, H, H-3), 3.55 (m, 1H, CH <sub>2</sub> ), 3.89, 3.90 (dd, J=15 Hz, 10 Hz, H, H-4), 4.18 (m, 1H, CH <sub>2</sub> -CHOSI), 5.35, 5.36 (s, 2H, COOCH <sub>3</sub> ), 7.54 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.26 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	Diastereomere 1'(R) : 1'(S) = 2:3
26			15	0.23 (7:3)	3350 (NH) 2148 (N <sub>2</sub> ) 1762 (C=O) 1720 1530 (NO <sub>2</sub> , as.) 1555 (NO <sub>2</sub> , s.)	0.01, 0.04, 0.06, 0.08 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 0.25, 1.20 (d, J=6 Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CHO), 0.88 (s, 9H, CH <sub>3</sub> -C-SI), 2.7-3.0 (m, 1H, H-3), 3.90 (m, H-4), 4.25 (dd, J=2 Hz, 10 Hz, H-6) zusammen 1H, 4.15 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CHO), 4.68 (d, J=10 Hz, PhCH), 5.18, 5.30 (d, 2H, COOCH <sub>3</sub> ), 5.91, 5.95 (bs, 1H, NH), 7.2 - 7.35 (m, 5H, Ph), 7.43 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.), 8.20 (d, J=9 Hz, 2H, Harom.).	Diastereomere 45 : 55

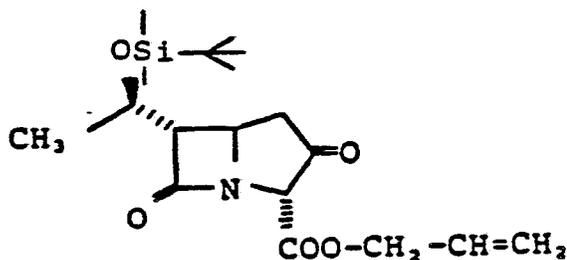
Beispiel 1

C) Beispiele für die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Carbapenem-Antibiotika

60

65

43



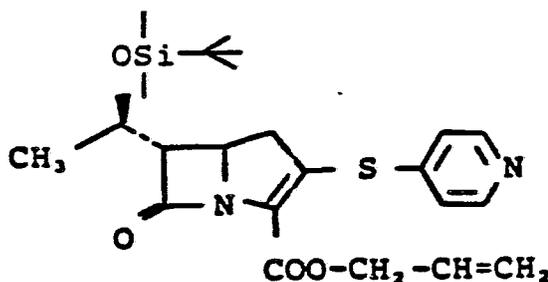
(2S,5R,6S)-2-Allyloxycarbonyl-3,7-dioxo-6-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-1-azabicyclo[3,2,0]heptan

Eine Lösung von 3,96 g (10 mmol) (3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-4-(3-allyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl)-azetidin-2-on in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde in Gegenwart von 40 mg (1 mol %) Rhodium(II)acetat 30 Minuten im Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde durch wenig Kieselgur und Kieselgel filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 3,5 g - (95 %) der Titelverbindung als farbloses Öl, Rf: 0,46 (Toluol:Ethylacetat 7:3).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1766, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,06 s, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ , 0,87 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{C-Si}$ ), 1,26 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,44 (dd,  $J=8$  Hz, 19 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,88 (dd,  $J=8$  Hz, 19 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,15 (dd,  $J=2$  Hz, 5 Hz, 1H, H-6), 4,16 (ddd,  $J=2$  Hz, 8 Hz, 8 Hz, 1H, H-5), 4,33 (dq,  $J=5$  Hz, 6,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,65 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,71 (s, 1H, H-2), 5,25-5,4 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,8-6,0 (m, 1H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Beispiel 2



(5R,6S)-2-(4-Pyridylthio)-6-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-3-carbonsäureallylester

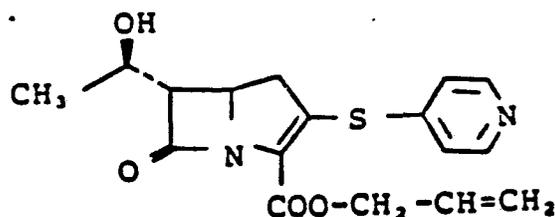
Zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von 3,68 g (10 mmol) (2S,5R,6S)-2-Allyloxycarbonyl-3,7-dioxo-6-[(1R)-1-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-1-azabicyclo[3,2,0]heptan in 100 ml wasserfreiem THF wurden 1,94 ml (13 mmol) 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en (DBU) und nach 20 Minuten 2,2 ml (13 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid getropft. Man rührte 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  nach und konzentrierte die Lösung im Vakuum auf ca. 40 ml, ohne daß die Temperatur über  $-20^\circ\text{C}$  anstieg. Anschließend gab man nacheinander 20 ml DMF, 2,1 ml (12 mmol) Ethyldiisopropylamin und 1,33 g (12 mmol) 4-Mercaptopyridin zu und rührte 1 h bei  $-20^\circ\text{C}$ . Danach wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt und in kalte, gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen. Man extrahierte mit Ethylacetat wusch

mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung und trocknete mit  $\text{MgSO}_4$ . Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an 600 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat) erhielt man 3,1 g (66 %) der Titelverbindung als viskoses Öl, Rf: 0,30 (Toluol:Ethylacetat 7:3).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1781 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\beta$ -Lactam), 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ , Ester).

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,02, 0,04 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0,84 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{C-Si}$ ), 1,10 (d,  $J=6,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,86 (dd,  $J=11$  Hz, 18 Hz, 1H, H-1), 3,04 (dd,  $J=9$  Hz, 18 Hz, 1H, H-1'), 3,48 (m, 1H, H-6), 4,17 (m, 2H, H-5,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4,73 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,25 (dd,  $J=1$  Hz, 10,5 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 5,47 (dd,  $J=1$  Hz, 17 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5,9-6,1 (m, 1H,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,63 (d,  $J=5,5$  Hz, 2H, 3,5-Pyridyl-H), 8,62 (d,  $J=5,5$  Hz, 2H, 2,6-Pyridyl-H).

Beispiel 3



(5R,6S)-2-(4-Pyridylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-carbapen-2-em-3-carbonsäureallylester

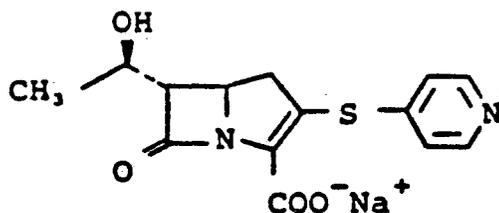
Zu einer auf 0°C gekühlte Lösung von 2,97 g (6.5 mmol) (5R,6S)-2-(4-Pyridylthio)-6-[(1R)-1-tert.butylidimethylsilyloxyethyl]-carbapen-2-em-3-carbonsäureallylester in 60 ml wasserfreiem THF gab man 3.69 ml (64.5 mmol -10 equiv.) Eisessig und 19.3 ml (19.3 mmol -3 equiv.) einer 1M-Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionslösung blieb 62 h bei Raumtemperatur stehen. Zur Aufarbeitung goß man in ein Gemisch aus kalter gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Ethylacetat. extrahierte mit Ethylacetat. wusch mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-und NaCl-Lösung und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Nach Abdampfen des

Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstände an 360 g Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 9:1) erhielt man 472 mg (21 %) der Titelverbindung als Öl, Rf: 0,24 (Toluol:Ethylacetat 9:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3400 (OH), 1776 (C=O, β-Lactam), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester).

<sup>1</sup>H-NHM (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,78, 2,90, (dd, J=10 Hz, 18 Hz, 2H, H-1), 3,16 (dd, J=2,5 Hz, 7 Hz, 1H, H-6), 4,2 (m, 2H, H-5), CH<sub>2</sub>CH, 4,75, 4,87 (dd, J=7,5 Hz, 14,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,30 (d, J=9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>-cis), 5,48 (d, J=17 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>-trans), 5,9-6,1 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 7,43 (d, J=7 Hz, 2H, 3,5-Pyridyl-H), 8,64 (d, J=7 Hz, 2H, 2,6-Pyridyl-H).

Beispiel 4



Natrium(5R,6S)-2-(4-pyridylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-carbapen-2-em-3-carboxylat

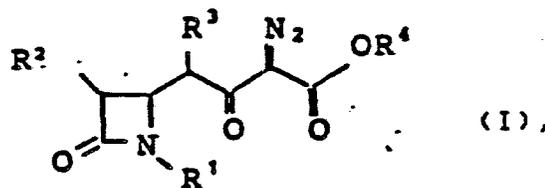
Eine Lösung von 462 mg (1,33 mmol) (5R,6S)-2-(4-Pyridylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-carbapen-2-em-3-carbonsäureallylester in 3,4 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde nacheinander mit 2,8 ml (1,4 mmol -1,05 equiv.) 0,5 M Natrium-2-ethyl-hexanoat in Ethylacetat, 35 mg (0,13 mmol -0,1 equiv.) Triphenylphosphin und 35 mg (0,03 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 20 ml wasserfreiem Aceton verdünnt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, und 0,5 h mit 50 ml Ether gut durchgerührt, erneut abgesaugt und im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Man erhielt 361 mg (83 %) der Titelverbindung als farbloses hygroskopisches Pulver.

IR (KBr) 3400 (OH), 1755 (C=O, β-Lactam), 1600 - (COONa), 1576, 1392 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO) δ 1,11 (d, J=6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,72, 2,75, (s, 2H, H-1), 3,20 (dd, J=3 Hz, 6 Hz, 1H, H-6) 3,92 (m, 1H, H-5), 4,07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 7,33 (d, J=6 Hz, 2H, 3,5-Pyridyl-H), 8,44 (d, J=6 Hz, 2H, 2,6-Pyridyl-H).

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-[3-Carboxy-3-diazo-2-oxopropyl]azetidin-2-onen der allgemeinen Formel I



in welcher

R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe steht,

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl,

-für Cyano, Azido, Halogen, oder

-für NHR<sup>1</sup> steht, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>3</sup> -für Wasserstoff,

- für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl.

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl.

-für Halogen, Cyano, Cyanato, Azido, Nitro oder =N-Phenyl,

-für -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=NR<sup>5</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

-für -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-COR<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>(=NR<sup>6</sup>), -NR<sup>5</sup>-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CS-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, oder

-für OR<sup>5</sup>, -OCOR<sup>5</sup>, -OCO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, -OPO(OR<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>, oder

15

-für -SR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> wobei n=1 oder 2 ist, -SCOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SCN -SCONHR<sup>5</sup> oder

20

-für -PX(OR<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>, PX(NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, PX(OR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> wobei jeweils

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> -gleich oder verschieden sind und

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

25

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl steht, oder

30

-gegebenenfalls für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht.

R<sup>7</sup> -die gleiche Bedeutung hat wie R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

35

und

X -Sauerstoff oder Schwefel steht,

40

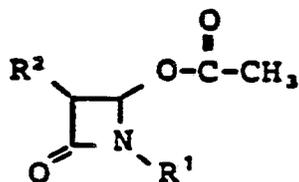
und

R<sup>4</sup> -für eine Carboxyschutzgruppe oder

-für einen in vivo spaltbaren Esterrest steht,

45

dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Acetoxy-2-azetidinone der allgemeinen Formel II



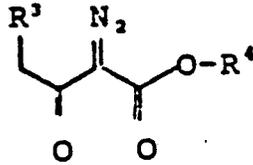
in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

60

65

46



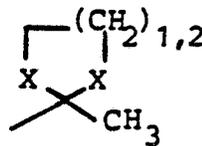
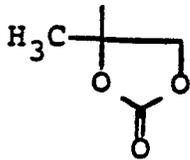
in welcher

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base und eines Silylierungsmittels in einem Eintopfverfahren umgesetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I. in welcher

R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder



(III),

-für eine Aminoschutzgruppe.

10

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff.

-für Fluor, Chlor, Brom oder Azido.

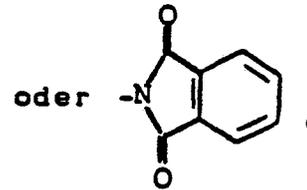
15

-für Phenyl,

-für NHR<sup>1</sup>, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat.

-für einen Rest der Formel

20



wobei X Schwefel oder Sauerstoff bedeutet oder

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes, oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, oder die Gruppe OR<sup>4</sup>

wobei

R<sup>4</sup> -für Wasserstoff.

-für Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Triphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl.

-für Benzyl, Benzoyloxycarbonyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, oder

-für Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, oder Benzoyl steht.

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls durch Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Methylthio, Trifluormethyl oder durch (gegebenenfalls geschütztes) Hydroxy substituiertes Phenyl,

-für Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Cyanato oder Azido,

-für gegebenenfalls durch Methyl, Amino (gegebenenfalls geschützt), Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiertes Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Piperazinyl oder Pyrimidyl,

-für S-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl die Bedeutung von

30

gegebenenfalls durch Methyl, Amino, Hydroxy oder Acetylamino substituiertes Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrimidyl hat,

35

-für -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CONHR<sup>5</sup>, Amidino,

-für -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Ureido, Guanidino.

-für -OR<sup>5</sup>, -OCOR<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OPO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>.

40

-für -SR<sup>5</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> mit n = 1, 2, -SCOR<sup>5</sup>, -SCONHR<sup>5</sup>,

-SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, -SCN oder

45

-für -PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -PO(NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,

wobei jeweils

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> -gleich oder verschieden sind und

50

-für Wasserstoff,

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl oder ein oder mehrere Fluor substituiert ist

55

- für gegebenenfalls durch Nitro oder Methoxy substituiertes Phenyl,

60

-für Furyl, Thienyl oder Pyridyl, oder

-für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht,

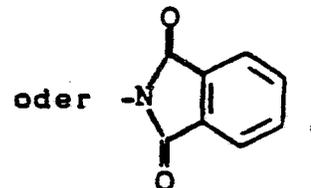
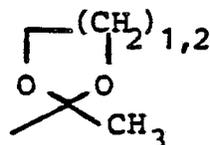
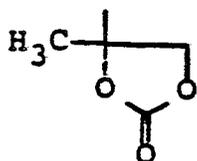
65

R<sup>7</sup> -die gleiche Bedeutung hat wie R<sup>5</sup>. R<sup>6</sup>, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht.

oder

47

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, Fluor, Chlor, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl oder einen Rest der Formel



oder durch  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{CONHR}^5$ , Cyano, Amidino,  $-\text{NHR}^5$ ,  $\text{NH}-\text{COCH}_3$ , Guanidino, Azido,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{OCOR}^5$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OPO}(\text{OR}^5)_2$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{SCOR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^5$ ,  $-\text{PO}(\text{OR}^5)_2$ ,  $-\text{PO}(\text{NR}^5\text{R}^6)_2$ , wobei  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  die oben angegebene Bedeutung haben.

und

$\text{R}^5$  -für eine Carboxyschutzgruppe oder für einen in vivo spaltbaren Esterrest.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II bzw. III  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^7$  für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 10 C-Atomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Reste aus der Gruppe bestehend aus

a) Phenyl, das mehrfach substituiert sein kann durch Methyl, Methoxy, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Cyano, jeweils gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, Mercapto oder Amino, Dimethylamino, Carbamoyl, Amidino, Sulfo, Sulfamoyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

b) gesättigtem oder ungesättigtem 5-6-gliedriges, gegebenenfalls aneinander anelliertes Heterocyclyl mit 1-4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe O, S oder N, wobei die Heterocyclen die gleichen Substituenten tragen können wie unter a) für Phenyl angegeben,

c) Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor, Brom

d)  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CN}$ .

e)  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^9)$ ,  $(\text{COR}^{10})$ ,  $-\text{NR}^9-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}-\text{CR}^9(=\text{NR}^{10})$ ,  $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{N}_3$ ,

f)  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{OCOR}^9$ ,  $-\text{OCO}-\text{NR}^{10}\text{R}^9$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OSO}_3\text{R}^9$ ,  $-\text{OPO}(\text{OR}^{11})\text{OR}^9$ ,

g)  $-\text{SR}^9$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$  wobei  $n = 1$  oder  $2$  ist,  $-\text{SOCR}^{11}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ , oder.

h)  $-\text{PX}(\text{OR}^{10})\text{OR}^9$ ,  $\text{PX}(\text{NR}^{10}\text{R}^9)_2$ ,  $\text{PX}(\text{OR}^9)\text{NR}^{10}\text{R}^9$ , wobei jeweils

$\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  -gleich oder verschieden sind und

5

-für Wasserstoff,

20 -für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 10 C-Atomen steht,

-für Phenyl oder Benzyl,

25 -für Heterocyclyl oder Heterocyclylmethyl steht, wobei Heterocyclyl die unter b) angegebene Bedeutung hat, oder

-gegebenenfalls für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht,

30  $\text{R}^{11}$  -die gleiche Bedeutung hat wie  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^9$ , jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

und

35

X -für Sauerstoff oder Schwefel steht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  für Phenyl stehen, welches durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Halogen, Cyano, Nitro, Azido, jeweils gegebenenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Mercapto, Dimethylamino, Sulfo, Sulfamoyl, Acetoxy oder Carbamoyl einfach, zweifach oder dreifach substituiert sein kann.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^7$  für gesättigtes oder ungesättigtes, 5-6-gliedriges, gegebenenfalls aneinander anelliertes Heterocyclyl mit 1-4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe O, S, N stehen, das ein-, zwei-, oder dreifach substituiert ist durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Halogen, Cyano, Nitro, Azido, jeweils gegebenenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Mercapto, Dimethylamino, Sulfo, Sulfamoyl, Acetoxy oder Carbamoyl.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in Dimethoxyethan, Diglyme, Triglyme, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, tert. Butylmethylether, Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,1,2-Trichlorethan, Dichlorethan, Trichlorethylen, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Essigsäureethylester, Toluol oder Cyclohexan bei Temperaturen von  $-30^\circ\text{C}$  bis  $+50^\circ\text{C}$  in Gegenwart von Triethyl-, Tripropyl- oder Tributylamin, Ethyldiisopropylamin, Pyridin, Picolin, Lutidin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo [5,4,0]undec-5-en (DBU) oder 1,5-

48

Diazabicyclo[4,3,0]non-3-en (DBN) durchführt.

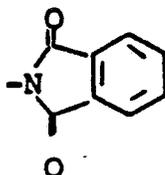
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Silylierungsmittel bzw. Katalysator Trialkylsilylperfluoralkansulfonate, Trialkylsilylalkansulfonate, Trialkylsilylarylsulfonate, Trialkylsilylperfluoralkanoate, Trialkylsilylalkanoate, Trialkylsilylhalogenide, Trialkylsilylperchlorate, Trialkylsilyldifluorophosphate, Trialkylsilyldichlorophosphate, Trialkylsilylfluorosulfate, N,O-Bis(trialkylsilyl)-acetamide, Trialkylsilylcyanide einsetzt.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Silylierungsmittel Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, Trimethylsilylnonafluorobutansulfonat, Trimethylsilyltrifluoracetat, Trimethylsilylperchlorat, Trimethylsilylbromid, Trimethylsilyldifluorophosphat, Trimethylsilylfluorsulfonat, N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid verwendet.

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) pro Äquivalent der Verbindung III 0.1-1 Äquivalent der Verbindung II.

b) pro Äquivalent der Verbindung III 1-2 Äquivalente Silylierungsmittel.



steht,

wobei X Schwefel oder Sauerstoff bedeutet, oder

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit zu 6 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor oder die Gruppe O-R<sup>8</sup>,

wobei

R<sup>8</sup> -für Wasserstoff,

-für Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Triphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl,

-für Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyl, 2-bzw. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl oder

-für Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methyl-

c) pro Äquivalent Silylierungsmittel. 1.01-3 Äquivalent Base

5 einsetzt und nach 0.1-24 h soviel weiteres Silylierungsmittel zugibt, daß dann das Silylierungsmittel in einem geringen Überschuß über die Base vorhanden ist und gegebenenfalls außer den oben angegebenen Mengenverhältnissen an Silylierungsmittel und Base für jede freie, d.h. zu -schützende Hydroxy-, Mercapto- bzw. Aminogruppe in den Verbindungen II und III jeweils ein zusätzliches Äquivalent Silylierungsmittel und Base einsetzt.

10. Verbindungen der Formel I. in welcher

15 R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

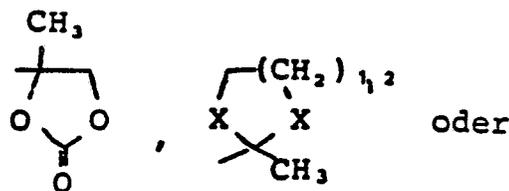
-für Aminoschutzgruppe steht.

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff.

20 -für Halogen, -für Azido oder Phenyl.

-für NHR<sup>1</sup> steht, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat.

25 -für einen Rest der Formel



45

thiomethyl. Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, oder Benzoyl steht,

50 R<sup>2</sup> -für gegebenenfalls durch Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Methylthio, Trifluormethyl oder gegebenenfalls geschütztes Hydroxy substituiertes Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen steht, oder

55 -für Halogen, Cyano, Azido, Cyanato, Trifluormethyl oder Nitro steht,

60 -für -COR<sup>17</sup>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -CSNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, oder

-für Allyloxycarbonyl oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl steht,

-für -NR<sup>19</sup>R<sup>18</sup>, Ureido. Guanidino. Amidino. -NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>.

65 - für -OSO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup> oder -OPO(OR<sup>19</sup>)OR<sup>18</sup>.

-für -SR<sup>18</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>20</sup> mit n = 1,2, -SCOR<sup>18</sup>, -SCONHR<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>18</sup>, -SCN, oder

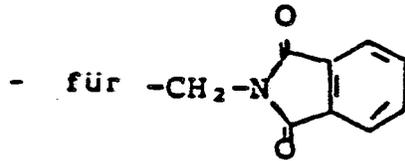
49

-für -S-Heterocyclyl steht, wobei Heterocyclyl die Bedeutung von gegebenenfalls durch Methyl, Amino, Hydroxy oder Acetylamino substituiertem Triazolyl, Tetrazolyl oder

Thiadiazolyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrimidyl hat.

-für  $\text{PO}(\text{OR}^{19})\text{oR}^{18}$  oder

5 -für



oder Benzyl steht.

oder Benzyl steht.

15

$\text{R}^{20}$  -die gleiche Bedeutung wie  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{18}$  hat, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

wobei

und

$\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{18}$  -gleich oder verschieden sind und

20

$\text{R}^4$  -für Wasserstoff oder

-für Wasserstoff.

-für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis  $\text{C}_6$ ) steht.

-für Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Decyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Cyano ethyl, Di-bzw, Triphenylmethyl, Acetoxymethyl, Allyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, 1-Phenoxyethyl oder 2-Methyl-2-propenyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, Trimethylsilylethyl oder Dimethyl-tert. Butylsilylethyl, oder

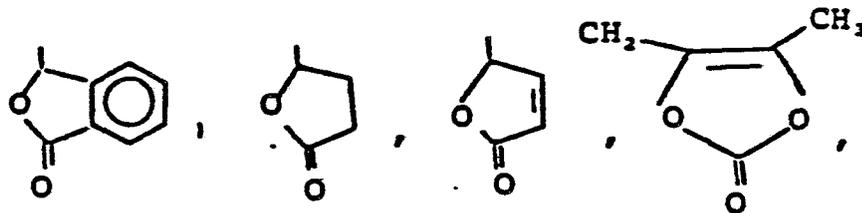
25

-für Phenyl oder Benzyl, (Phenyl gegebenenfalls durch Nitro, Methyl oder Methoxy substituiert). oder

-für eine Hydroxy-, Mercapto-oder Amino schutzgruppe steht und

30

-für einen Rest der Formel



$-\text{CH}_2\text{-OCO-C}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  steht.

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$  oder

45

-für eine Aminoschutzgruppe steht,

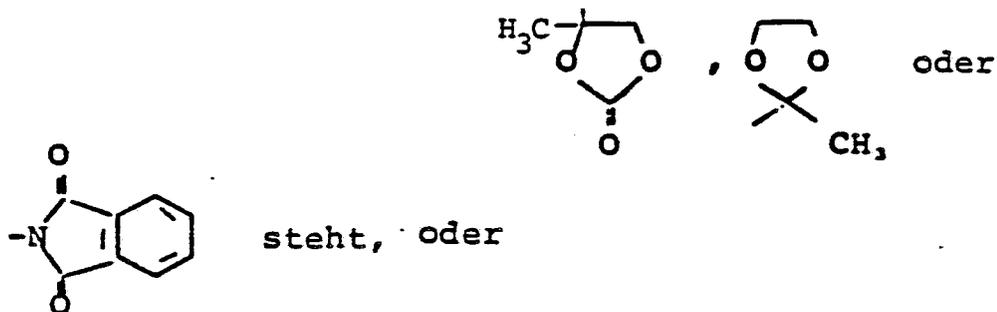
11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 10 in welchen

$\text{R}^2$  -für Wasserstoff, Chlor, Brom, Azido, -für  $\text{NHR}^1$  steht, wobei  $\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

$\text{R}^1$  -für Wasserstoff oder

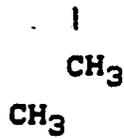
50

-für einen Rest der Formel



-für Methyl, Ethyl, i-Propyl, tert. Butyl oder

- für  $-\text{CH}-\text{OR}^{17}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OR}^{17}$  oder



$-\text{C}-(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{OR}^{17}$  steht,

wobei

$\text{R}^{17}$  -für Wasserstoff,

-für Trimethylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl,

-für Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, oder

-für Formyl oder Acetyl steht,

$\text{R}^3$  -für Phenyl,

-für Chlor, Brom, Cyano, Cyanato, Azido oder  $\text{CF}_3$  steht, oder

15 -für  $-\text{COR}^{18}$ ,  $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{18}$ ,

-für Allyloxycarbonyl oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl steht.

-für  $-\text{NHR}^{18}$ . Ureido. Guanidino. Amidino.  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{20}$ .

20

-für  $-\text{OSO}_2\text{R}^{20}$ .  $-\text{OPO}(\text{OR}^{19})\text{OR}^{18}$

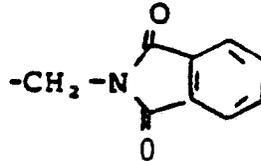
-für  $-\text{S-R}^{18}$ .  $-\text{SCOR}^{18}$ .  $-\text{SO}_2\text{OR}^{18}$ .  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{18}$ .  $-\text{SCN}$ .  $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ .  $-\text{SCONH}_2$  steht oder

25

-für  $-\text{S-Pyridyl}$ ,  $-\text{S-Pyrimidyl}$ ,  $-\text{S-Methyltetrazolyl}$ ,  $-\text{S-Thiadiazolyl}$ , 2-Aminothiadiazolyl steht, oder

-für

30



steht.

wobei

$\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$  -gleich oder verschieden sind

-für Wasserstoff oder

-für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis  $\text{C}_4$ ) steht.

-für Phenyl, Benzyl oder 4-Methylphenyl, oder für eine Hydroxy-, Mercapto-oder Aminoschutzgruppe steht.

40

und  $\text{R}^{20}$  -die gleiche Bedeutung hat wie  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$  jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

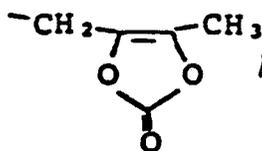
$\text{R}^4$  -für Wasserstoff oder

45

-für Methyl, Ethyl, tert. Butyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Allyl, Acetyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, Benzyl oder Trimethylsilylethyl oder

50

-für einen Rest der Formel



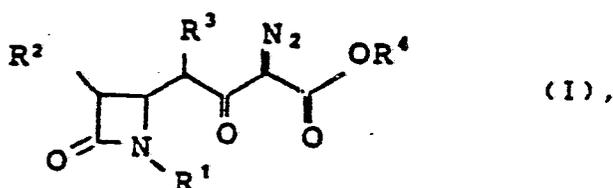
,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$  oder  $\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_2$

steht.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I

65

51



in welcher

R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe steht,

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclus,

-für Cyano, Azido, Halogen, oder

-für NHR<sup>1</sup> steht, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>3</sup> -für Wasserstoff,

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclus,

-für Halogen, Cyano, Cyanato, Azido, Nitro oder =N-Phenyl,

- für -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=NR<sup>5</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

-für -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-COR<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>-CR<sup>5</sup>(=NR<sup>5</sup>), -NR<sup>5</sup>-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CS-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>5</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, oder

-für OR<sup>5</sup>, -OCOR<sup>5</sup>, -OCO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -OPO(OR<sup>5</sup>)OR<sup>5</sup>, oder

15

-für -SR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> wobei n=1 oder 2 ist, -SCOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SCN, -SCONHR<sup>5</sup>, -für -PX(OR<sup>5</sup>)-OR<sup>5</sup>, PX(NH<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, PX(OR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

20

wobei jeweils

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> -gleich oder verschieden sind und

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

25

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclus steht, oder

30

-gegebenenfalls für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino- oder Carboxyschutzgruppe steht,

R<sup>7</sup> -die gleiche Bedeutung hat wie R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

35

und

X -für Sauerstoff oder Schwefel steht

40

und

R<sup>4</sup> -für eine Carboxyschutzgruppe oder

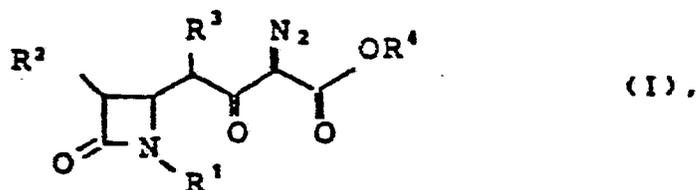
-für einen in vivo spaltbaren Esterest steht,

45

hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von Carbapenemantibiotika.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I

50



in welcher

R<sup>1</sup> -für Wasserstoff oder

-für eine Aminoschutzgruppe steht,

R<sup>2</sup> -für Wasserstoff.

60

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

65

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclus,

-für Cyano, Azido, Halogen, oder -für NHR<sup>1</sup> steht, wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

52

R<sup>3</sup> -für Wasserstoff.

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl.

-für gegebenenfalls substituiertes Aryl.

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl.

-für Halogen, Cyano, Cyanato, Azido, Nitro oder =N-Phenyl,

-für -COR<sup>5</sup>. -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>. -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>. -CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>. -C(=NR<sup>5</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

-für -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>. -NR<sup>5</sup>-COR<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>-CR<sup>5</sup>(=NR<sup>6</sup>), -NR<sup>6</sup>-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-CS-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, oder

-für OR<sup>5</sup>, -OCOR<sup>5</sup>, -OCO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>. -OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, -OPO(OR<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>, oder

-für -SR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> wobei n=1 oder 2 ist, -SCOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SCN, -SCONHR<sup>5</sup>,

-für -PX(OR<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>, PX(NH<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, PX(OR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, wobei jeweils

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> -gleich oder verschieden sind und

-für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,

5 -für gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl steht, oder

10 -gegebenenfalls für eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-oder Carboxyschutzgruppe steht,

R<sup>7</sup> -die gleiche Bedeutung hat wie R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, jedoch nicht für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe steht,

15 und

X -für Schwefel oder Sauerstoff steht,

20 und

R<sup>4</sup> -für eine Carboxyschutzgruppe oder

-für einen in vivo spaltbaren Esterrest steht,

25 zur Herstellung von Carbapenamantibiotika.

30

35

40

45

50

55

60

65

53



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
Y	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Band 62, Nr. 12, 1984, Seiten 2936-2940, Canada; YASUTSUGU UEDA et al.: "A simple method of preparing trimethylsilyl- and tert-butyldimethylsilyl-enol ethers of alpha-diazoacetoacetates and their use in the synthesis of a chiral precursor to thienamycin analogs"	1, 10, 12	C 07 D 205/08 C 07 F 7/18 C 07 F 9/65 C 07 D 403/12 C 07 D 487/04 // C 07 C 119/00 C 07 C 154/00 (C 07 D 487/04 C 07 D 209:00 C 07 D 205:00 )
D, Y	--- EP-A-0 078 026 (MERCK)  * Seiten 8-11; Ansprüche *  -----	1, 10, 12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 D 205/00 C 07 D 403/00 C 07 D 487/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 18-06-1986	Prüfer CHOULY J.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			